

### 2.7.6.19 AI443112 試験（評価資料）

**試験の標題：**健康被験者を対象とした BMS-791325 が心電図に及ぼす影響を評価するランダム化、二重盲検、陽性対照、プラセボ対照、3-way クロスオーバー試験

**治験責任医師、治験実施施設及び地域：**1 施設（米国）

**公表文献：**なし（CSR 作成時）

**試験期間：**試験開始日：2014 年 4 月 1 日

試験終了日：2014 年 5 月 31 日

**試験の相：**第 1 相

#### 目的

##### 主要目的

- 健康被験者において、BMS-791325 の反復投与 [600 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与した後、3 日目に 900 mg を投与] が QTcF 間隔（Fridericia の式で補正した QT 間隔）に及ぼす影響を評価する。

##### 副次目的

- BMS-791325 の反復投与がその他の心電図パラメータ [RR 間隔又は心拍数（HR）、QT 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔] 及び波形の変化に及ぼす影響を評価する。
- BMS-791325 及びその代謝物（BMS-794712 及び BMS-948158）の血漿中濃度と QTcF 間隔の変化量との関連性を評価する。
- モキシフロキサシン 400 mg 単回投与が QTcF 間隔に及ぼす影響を評価する。
- BMS-791325 を反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

#### 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に BMS-791325 が心電図に及ぼす影響を評価することを目的としたランダム化、二重盲検、陽性対照、プラセボ対照、3 期、3 処置、クロスオーバー試験であった。

被験者は施設への入院前 21 日以内に適格性を判定するためのスクリーニング評価を受けた。適格例は-2 日目に施設に入院した。1 日目（投与期 1）に、被験者を Table 2.7.6.19-1 に示す系列のいずれかにランダム化スケジュールに従ってランダムに割り付けた。

**Table 2.7.6.19-1: 試験デザインの概略（3 × 3 クロスオーバーデザイン）**

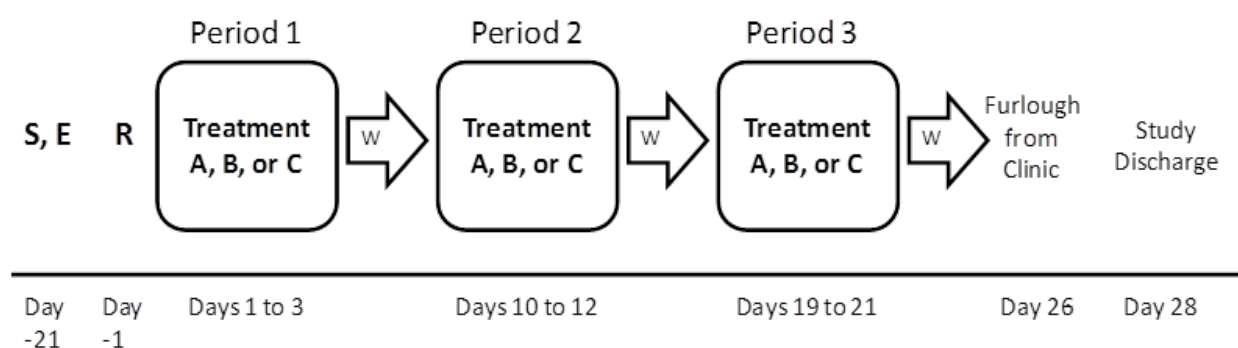
| Sequence | Period 1 | Period 2 | Period 3 |
|----------|----------|----------|----------|
| 1        | A        | B        | C        |
| 2        | B        | C        | A        |
| 3        | C        | A        | B        |
| 4        | A        | C        | B        |
| 5        | B        | A        | C        |
| 6        | C        | B        | A        |

Treatments:

A = BMS-791325 600 mg QD for 2 days followed by 900 mg on the third day, fasted (blinded)  
B = Moxifloxacin 400 mg on the third day, fasted with no dosing on the first and second day (open label)  
C = Matching placebo (to BMS-791325) QD for 3 days, fasted (blinded)

被験者は 1～3 日目（投与期 1）、10～12 日目（投与期 2）及び 19～21 日目（投与期 3）に系列に従って投与を受けた（Figure 2.7.6.19-1）。処置 B では、各投与期の 3 日目にのみ投与が予定され（モキシフロキサシン 400 mg）、1 日目及び 2 日目はいずれの治験薬の投与も行われなかった。各投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は 26 日目の退院まで施設に滞在し、28 日目に追跡調査のため再来院した（試験終了）。

Figure 2.7.6.19-1: 試験デザインの概略図



S=screening, E=enrollment, R=randomization, W=washout of  $\geq 7$  days between periods, QD=once daily  
Treatments:

A = BMS-791325 600 mg QD for 2 days followed by 900 mg on the third day, fasted (blinded)  
B = Moxifloxacin 400 mg on the third day, fasted with no dosing on the first and second day (open label)  
C = Matching placebo (to BMS-791325) QD for 3 days, fasted (blinded)

各被験者について、-1 日目並びに処置 A、B 及び C の 3 日目の規定時点並びに 19 日目の投与前に、ホルター心電図記録計により、測定時刻を一致させた連続的な心電図測定を実施した（各時点で 3 回）。ホルター心電図のデータは、時間、処置及び被験者番号を盲検化し、独立した外部の心電図中央検査室が評価を行った。

BMS-791325 とその代謝物（BMS-794712 及び BMS-948158）の血漿中濃度測定用の血液サンプルを、処置 A、B 及び C の 3 日目の規定時点に投与 72 時間後まで採取した。試験期間中は規定時点に身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値の評価を実施した。また、試験期間中は有害事象の有無を注意深く観察した。

#### 被験者数（計画時及び解析時）

本試験の予定被験者数は 60 例であった。60 例の被験者がランダム化され、治験薬の投与を受けた。60 例のうち 58 例（96.7%）が試験を完了し、2 例（3.3%）が試験を中止した。1 例は有害事象（心室性期外収縮）のため治験担当医師により試験を中止され、もう 1 例は同意を撤回した。

### 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～49 歳、BMI 18～32 kg/m<sup>2</sup> で、既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な男女を本試験への参加適格者とした。

妊娠可能な女性は、授乳中又は妊娠中の場合には本試験の参加から除外した。すべての女性は治験薬投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。妊娠可能な女性は、投与中及び投与完了後合計 35 日間は適切な避妊法を用いることとした。パートナーが妊娠可能な女性である男性被験者は、投与中及び投与完了後合計 5 日間は適切な避妊法を用い、精子提供をしないものとした。

### 治験薬及び投与方法

#### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

BMS-791325 を錠剤として 600 mg (8 × 75 mg) の用量で 1 日 1 回 2 日間経口投与した後、3 日目に 900 mg (12 × 75 mg) を単回投与した（処置 A）。本試験で使用した BMS-791325 75 mg 錠のロット番号は ■■■4661 であった。

#### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

BMS-791325 に対応するプラセボを錠剤として経口投与した（8 錠を 1 日 1 回 2 日間投与した後、3 日目に 12 錠を投与）（処置 C）。本試験で使用した BMS-791325 75 mg 錠に対応するプラセボのロット番号は 0F60088 であった。

モキシフロキサシン 400 mg を 3 日目に単回経口投与した。当該投与期の 1 日目と 2 日目には治験薬を投与しなかった（処置 B）。モキシフロキサシンは施設により供給された。

### 評価項目

#### 心電図

#### 心電図データの主要評価項目

本試験の主要評価項目は、投与後のデータ抽出時点における、測定時刻を一致させた QTcF 間隔のベースラインから各投与期の 3 日目までの変化量 ( $\Delta$ QTcF) の BMS-791325 投与時とプラセボ投与時との差 ( $\Delta\Delta$ QTcF) であった。なお、ベースラインは試験の-1 日目に抽出された同時刻における測定値とした。

#### 心電図データの副次評価項目

- $\Delta\Delta$ HR、 $\Delta\Delta$ PR、 $\Delta\Delta$ QRS、 $\Delta\Delta$ QT：投与後のデータ抽出時点における、測定時刻を一致させた心電図による HR 及びその他の心電図間隔（PR、QRS 及び QT）についての、ベースラインから各投与期の 3 日目までの変化量のプラセボ投与時との差。QT は未補正の QT 間隔とした。なお、ベースラインは試験の-1 日目に抽出された同時刻における測定値とした。
- HR、PR、QRS、QT、QTcF、 $\Delta$ QT 及び  $\Delta$ QTcF：投与期内の最大値について、事前に設定したカテゴリ範囲に含まれる被験者の数及び割合。治験担当医師により心電図異常が確認された被験者の数及び割合。

- BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の血漿中濃度並びに対応する  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の血漿中濃度と  $\text{QTcF}$  間隔の変化量との関連性を評価する)。
- モキシフロキサシン投与時の  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ：投与後のデータ抽出時点における、測定時刻を一致させた  $\text{QTcF}$  間隔のベースラインから各投与期の 3 日目までの変化量のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との差 ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ )。

## 安全性

その他の安全性評価項目には、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合、臨床検査値の著しい異常、12 誘導心電図についての所見及び身体所見並びに事前に規定した閾値を超えるバイタルサイン測定値の異常が含まれた。

## 薬物動態

BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度 ( $C_{\max}$ )、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{\max}$ )、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積 ( $\text{AUC(TAU)}$ )、経口クリアランス ( $\text{CLT/F}$ )、可能であれば消失半減期 ( $T_{\text{HALF}}$ ) 及び  $\text{AUC(TAU)}$  から求めた代謝比。

## 統計手法

### 被験者数の設定

高暴露レベル (3 日目) における BMS-791325 投与時の  $\Delta\text{QTcF}$  の平均値がプラセボ投与時の平均値と比較して 4 msec 以下と仮定し、完了例 52 例で評価する場合、BMS-791325 が  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと結論づける [ $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の推定値の両側 90%信頼区間の上限が 3 日目に予定されたすべての時点で 10 msec 未満である] ための検出力は 90.0%となる。検出力の評価のため、高暴露レベル (3 日目) における BMS-791325 の影響は、10 の測定時点でそれぞれ 1、2、3、3、4、4、3、3、2 及び 1 msec と仮定した。

モキシフロキサシンの  $T_{\max}$  予測値に近い 3 つの時点 (投与 2、3 又は 4 時間後) の 1 つ以上でモキシフロキサシン投与時の  $\Delta\text{QTcF}$  の平均値がプラセボ投与時の平均値と比較して 9.5 msec 以上と仮定し、完了例 52 例を評価することで、分析感度を確認する ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の推定値の両側 90%信頼区間の下限が 3 つの時点のうち 1 つ以上で 5 msec を上回る) ための検出力は 96.6%となる。

主要解析のための検出力の計算では、 $\Delta\text{QTcF}$  の標準偏差を 9.5 msec と仮定し、Hosmane and Locke らにより示唆された想定される分散／共分散構造を用いて  $\Delta\text{QTcF}$  の被験者内相関を考慮した。分散／共分散マトリックスのパラメータ推定値は、 $\Delta\text{QTcF}$  の標準偏差を 9.5 msec に維持しながら被験者内相関マトリックスが先行試験の結果と一致するように選択した。

分析感度評価のための検出力の計算は、 $\Delta\text{QTcF}$  の被験者内標準偏差を 9.5 msec と仮定して、クロスオーバー試験の標準的な検出力分析法に基づいて行った。簡単のため、分析感度評価のための 3 つの別々の抽出時間の検定は互いに独立しているものと仮定した。

両計算で用いた標準偏差の推定値 (9.5 msec) は、公表文献の要約から保守的な推定値を取ることにによって得たものである。脱落例を考慮し、60 例をランダム化し、治験薬を投与した。



## 心電図

### 心電図解析

ホルター心電図による各時点 3 回の心電図データを抽出し、各時点での各心電図パラメータについて 3 回の測定値の平均値をすべての一覧、要約統計量、度数分布表及び統計解析で使用した。ホルター心電図のベースラインは、各投与期の 3 日目の測定値と同時刻における-1 日目の測定値とした。-1 日目の QT 及び QTcF 間隔と HR を対比した散布図を示した。

### 心電図分析感度の評価

線形混合効果モデルを使用して（プラセボと比較した）モキシフロキサシンの  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の平均値を推定し、本試験の分析感度を評価した。線形混合効果モデルでは、time-matched QTcF 変化量（投与後とベースライン時の測定時刻が一致するポイントで算出した変化量）を従属変数とし、処置、系列、時間及び時間と処置の交互作用を固定効果とし、測定時刻を一致させたベースライン値を共変量とし、投与期を変量効果とし、投与期内の値は繰り返し測定値とした。モキシフロキサシン投与（処置 B）について、多重性を調整したモデルに基づき、3 つの投与後測定時点（投与 2、3 又は 4 時間後）のいずれかで、ベースライン及びプラセボとの差の平均値の 90%信頼区間の下限が 5 msec を超えていれば、分析感度が確認されたこととした。

### 心電図の主要解析

QTcF に対する BMS-791325 の影響：3 日目における QTcF に対する BMS-791325 の影響の中心的傾向の主要解析を、線形混合効果モデルを用いて実施した。モデルの固定効果は、処置、系列、投与からの経過時間、時間と処置の交互作用とした。また、time-matched QTcF 変化量（投与後とベースライン時の測定時刻が一致するポイントで算出した変化量）を共変量とし、投与期を変量効果とし、投与期内の値は繰り返し測定値とした。被験者内の分散／共分散構造は、異なる投与期の測定値間の相関及び同じ投与期内の異なる時点の測定値間の相関を別々にモデル化できるものとして規定した。time-matched QTcF 変化量（投与後とベースライン時の測定時刻が一致するポイントで算出した変化量）におけるプラセボとの差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）は線形混合モデルから算出した。プラセボ（処置 C）と比較した BMS-791325 投与群（処置 A）の非劣性評価を、10 msec を非劣性境界値とする Intersection Union Test を用いて行った。Intersection Union Test は、予定された投与後心電図測定各時点における  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ （処置 A - 処置 C）推定値のモデルに基づく両側 90%信頼区間を用いて実施した。3 日目における予定された投与後心電図測定の全時点について 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であれば、非劣性と結論づけることとした。

補助的解析として、各被験者の個々の  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  値に基づき、相関構造を考慮せずに、各時点について各 BMS-791325 投与とプラセボ間の単純な一対比較（単変量解析）を行った。90%信頼区間は各時点の単純な対応のある t 統計量を用いて算出した。

### 心電図の副次解析

主要解析で記述したものと同一線形混合効果モデルを適用して、HR 並びに QRS 及び PR 間隔などのその他の心電図パラメータに対する BMS-791325 の影響を評価した。各投与後測定時点における BMS-791325 投与群とプラセボ群との比較について、点推定値及び 90%信頼区間を示した。これら

の副次解析の点推定値及び信頼区間は推定のみを目的としたものであり、事前に規定した閾値との比較は行わなかった。

対応のある  $t$  統計量に基づく解析を用いて、BMS-791325 の被験者ごとの  $T_{max}$  で測定した QTcF の測定時刻を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差を評価した。

$\Delta\Delta QTcF$  と対数変換（底 = 2）した BMS-791325 とその代謝物の血漿中濃度との関連性にランダム係数線形混合モデルを適用した。この線形モデルの傾きと切片はともに、各被験者内の相関を考慮した変量効果であった。このモデルで予想される  $\Delta\Delta QTcF$  の平均回帰直線の 90%信頼区間を示した。

事前に設定したカテゴリーの HR 及び／又は PR、QRS、QT 及び QTcF 間隔（投与期内の最大値）が認められた被験者の数及び割合を、処置別に表に示した。同様に、事前に設定したカテゴリーの  $\Delta QT$  及び  $\Delta QTcF$ （投与期内の最大値）が認められた被験者の数及び割合を、処置別に表に示した。各心電図パラメータについて、ベースラインの事前設定カテゴリーから投与後の最高値で別のカテゴリーに移行した被験者の数及び割合を処置別に示すシフトテーブルを作成した。

形態学的な心電図異常が認められた被験者を処置別に一覧に示し、要約した。

## 12 誘導心電図

12 誘導心電図パラメータ（HR 並びに QT、QTcF、PR 及び QRS 間隔）の要約を、試験日及び処置別に表に示した。心電図の間隔が事前に規定した範囲を外れていた被験者を一覧に示し、要約した。治験担当医師により心電図異常が確認された被験者を、処置別に一覧に示し、要約した。

## 安全性

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び処置別に一覧及び表に示した。死亡、重篤な有害事象及び回復しなかった有害事象を一覧に示した。有害事象の発現割合を、重症度及び治験薬との関連性により層別化して、処置別に表に示した。治験実施計画書に定められたすべての臨床検査の結果を一覧に示し、要約した。臨床検査値の著しい異常が認められた被験者の臨床検査値を一覧に示し、要約した。バイタルサインを一覧に示し、要約した。バイタルサインが事前に規定した範囲を外れていた被験者を一覧及び表に示した。身体検査の異常所見を一覧に示した。

## 薬物動態

BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の薬物動態パラメータの要約統計量を表に示した。 $C_{max}$ 、 $CLT/F$ 、 $AUC(TAU)$  及び  $AUC(TAU)$  から求めた代謝比について、幾何平均値及び変動係数を示した。 $T_{max}$  については中央値、最小値及び最大値を示した。 $T_{-HALF}$  については算術平均値と標準偏差を示した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には合計 118 例の被験者が登録された。登録された被験者のうち 60 例（50.8%）がランダム化され、治験薬の投与を受けた。残りの 58 例（49.2%）は、治験薬投与前に試験の適格性基準を満たさなくなったため又はその他の理由で不適格であると判断されたため、治験薬の投与を受けなか

った。治験薬の投与を受けた 60 例のうち、58 例（96.7%）が試験を完了した。2 例（3.3%）は試験を中止した。1 例は有害事象（心室性期外収縮）のため治験担当医師により試験を中止され、もう 1 例は同意を撤回した。被験者の内訳の要約を Table 2.7.6.19-2 に示す。

**Table 2.7.6.19-2: 被験者の内訳**

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| No. of Subjects Enrolled     | 118 |
| No. of Subjects Randomized   | 60  |
| No of Subjects Treated       | 60  |
| No. of Subjects Discontinued | 2   |
| Discontinued due to AE       | 1   |
| Withdrew Consent             | 1   |

Abbreviations: AE = adverse event

ランダム化された 60 例の年齢は 19～49 歳の範囲であった（平均年齢 = 34.4 歳）。被験者の大多数は白人（26 例；43.3%）又は黒人／アフリカ系米国人（29 例；48.3%）のいずれかであった。平均 BMI は全系列で同程度であった。人口統計学的特性及びスクリーニング時の特定の身体測定値の要約を Table 2.7.6.19-3 に示す。

**Table 2.7.6.19-3:** 人口統計学的特性及び身体測定値の要約

|                                        | Treatment Sequence |               |               |               |               |               | Total<br>N = 60 |
|----------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
|                                        | ABC<br>N = 10      | BCA<br>N = 10 | CAB<br>N = 10 | ACB<br>N = 10 | BAC<br>N = 10 | CBA<br>N = 10 |                 |
| Age, years                             |                    |               |               |               |               |               |                 |
| Mean                                   | 34.3               | 32.6          | 39.1          | 35.7          | 33.6          | 31.1          | 34.4            |
| Min, Max                               | 23, 43             | 19, 48        | 27, 49        | 21, 49        | 21, 44        | 19, 45        | 19, 49          |
| Race (n, %)                            |                    |               |               |               |               |               |                 |
| White                                  | 4 (40.0)           | 2 (20.0)      | 6 (60.0)      | 4 (40.0)      | 6 (60.0)      | 4 (40.0)      | 26 (43.3)       |
| Black/African American                 | 6 (60.0)           | 5 (50.0)      | 4 (40.0)      | 5 (50.0)      | 3 (30.0)      | 6 (60.0)      | 29 (48.3)       |
| Native Hawaiian/Other Pacific Islander | 0                  | 0             | 0             | 0             | 1 (10.0)      | 0             | 1 (1.7)         |
| Asian Other                            | 0                  | 1 (10.0)      | 0             | 1 (10.0)      | 0             | 0             | 2 (3.3)         |
| Other                                  | 0                  | 2 (20.0)      | 0             | 0             | 0             | 0             | 2 (3.3)         |
| Ethnicity (n, %)                       |                    |               |               |               |               |               |                 |
| Hispanic/Latino                        | 1 (10.0)           | 0             | 2 (20.0)      | 3 (30.0)      | 3 (30.0)      | 3 (30.0)      | 12 (20.0)       |
| Not Hispanic/Latino                    | 9 (90.0)           | 10 (100.0)    | 8 (80.0)      | 7 (70.0)      | 7 (70.0)      | 7 (70.0)      | 48 (80.0)       |
| Gender (n, %)                          |                    |               |               |               |               |               |                 |
| Male                                   | 6 (60.0)           | 6 (60.0)      | 5 (50.0)      | 7 (70.0)      | 4 (40.0)      | 4 (40.0)      | 32 (53.3)       |
| Female                                 | 4 (40.0)           | 4 (40.0)      | 5 (50.0)      | 3 (30.0)      | 6 (60.0)      | 6 (60.0)      | 28 (46.7)       |
| Physical Measurements (Screening)      |                    |               |               |               |               |               |                 |
| Mean Weight, kg                        | 78.65              | 70.14         | 77.95         | 74.94         | 70.70         | 68.41         | 73.47           |
| Mean BMI, kg/m <sup>2</sup>            | 25.30              | 25.07         | 25.98         | 25.38         | 26.18         | 25.30         | 25.54           |

BMI = body mass index

Treatment A: BMS-791325 600 mg QD for 2 days followed by 900 mg on the third day

Treatment B: No treatment for first 2 days; Moxifloxacin 400 mg on the third day

Treatment C: Matching placebo (to BMS-791325) QD for 3 days

## ホルター心電図

### 分析感度の評価

本試験では、事前に規定した3つの時点（投与2、3及び4時間後）のそれぞれで、モキシフロキサシン 400 mg で分析感度を確認した。モキシフロキサシン投与群では、プラセボとの差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）の平均値の多重性を調整した90%信頼区間の下限は3つの時点すべてで5 msecを超えていた。

### 主要解析

BMS-791325の反復投与がQTcF間隔に及ぼす影響を評価するため、Intersection Union Testを使用して、事前に設定した各投与後データ抽出時点で、プラセボと比較したBMS-791325の非劣性を評価した。この評価の有意水準は0.05とし、陰性判定の上限値は10 msecとした。この評価は、3日目の各投与後データ抽出時点におけるtime-matched QTcF変化量（投与後とベースライン時の測定時刻が一致するポイントで算出した変化量）のモデルに基づくプラセボとの差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）の90%信頼区間を用いて実施した。3日目に設定されたすべての投与後心電図データ抽出時点について90%信頼区間の上限は10 msec未満であったことから、非劣性と結論された（即ち、BMS-791325はQTcFに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった）。信頼区間上限の最高値は6.566 msecであった。

3日目のホルター心電図から抽出したQTcF間隔が450 msecを超えていた被験者はなく、3日目のQTcF間隔の最大変化量が60 msecを超えていた被験者もいなかった。

### 副次解析

BMS-791325の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の間の暴露-応答関係を、ランダム係数線形混合モデルを用いて検討した。 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ とBMS-791325濃度の間に正の相関は認められなかった。即ち、傾きは統計学的に有意ではなかった（p値=0.311）。同様に、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ とBMS-794712の血漿中濃度の間にも、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ とBMS-948158の血漿中濃度との間にも正の相関は認められなかった。

付加的な解析として、BMS-791325の投与を受けた被験者についてTmaxでの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の評価を行った。BMS-791325 600 mgを1日1回2日間投与した後、3日目に900 mgを投与したときの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値（90%信頼区間上限）は0.20（1.93） msecであった。

BMS-791325 600 mgを1日1回2日間投与した後、3日目に900 mgを投与したとき、ホルター心電図から抽出したHR又はQT、PR若しくはQRS間隔に影響は認められなかった。心電図の波形に特異的な異常は認められなかった。心電図異常はすべての処置で同様であった。

## 12 誘導心電図

1例の被験者で心電図のQTcF間隔が450 msecを超えた。450 msecを超えたのはBMS-791325 600 mgの投与中であり、初回投与後のみであった。この被験者のQTcF間隔は、BMS-791325 600 mgの2回目の投与後も、BMS-791325 900 mgの投与後も、450 msec未満であった。

1例の被験者における心室性期外収縮の異常を除き、その他の心電図異常はいずれも臨床的に重要とは考えられず、有害事象とみなされることもなかった。

心電図の波形に特異的な異常は認められなかった。治験担当医師により確認された心電図異常のうち最もよくみられたものは洞性徐脈であり、処置への依存性は認められなかった。治験担当医師により確認されたその他の心電図異常はすべて、各 1 例又は 2 例に発現した。

### 安全性

本試験の健康被験者において、BMS-791325 600 mg を 1 日 1 回 2 日間投与した後、3 日目に 900 mg を投与したときの忍容性はおおむね良好であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例が軽度の有害事象（心室性期外収縮）により試験を中止した。この有害事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

5%以上の被験者に発現した有害事象について、発現した被験者の数及び発現割合（%）を Table 2.7.6.19-4 に示す。BMS-791325 の投与中に有害事象が発現した被験者の割合（30 例；50.0%）は、プラセボの投与中に有害事象が発現した被験者の割合（14 例；23.3%）及びモキシフロキサシンの投与中に有害事象が発現した被験者の割合（14 例；23.7%）より高かった。試験期間中に最もよくみられた有害事象は悪心であり、BMS-791325 投与中に 17 例（28.3%）に発現し、プラセボ投与中には 2 例（3.3%）に、モキシフロキサシン投与中は 3 例（5.1%）に発現した。このように BMS-791325 投与期に悪心の発現割合が高かったのは、治療用量を上回る BMS-791325 の用量（600 mg 及び 900 mg）を達成するために多数の錠剤や高用量の治験薬が必要であったことに関連すると思われる。BMS-791325 の高用量及び高い錠剤負荷（pill burden）が必要であった過去の試験においても同様に認められている。Table 2.7.6.19-4 に示すとおり、下痢、腹痛及び嘔吐についても、BMS-791325 の投与中の方がプラセボ又はモキシフロキサシンの投与中より発現割合が高かった。上記のとおり、嘔吐及びその他の腹部の有害事象は、治療用量を上回る BMS-791325 の用量を達成するために高い錠剤負荷や高用量の治験薬が必要であったことに関連すると思われる。接触性皮膚炎、頭痛、浮動性めまい、腹部不快感、便秘及び丘疹が 5%以上の被験者に発現したが、その発現割合は BMS-791325 投与、プラセボ投与及びモキシフロキサシン投与のすべてで同程度であった。

すべての有害事象は軽度又は中等度であった。高度又は非常に高度の有害事象は認められなかった。

29 例（48.3%）に発現した有害事象が、盲検化された治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された。このうち最もよくみられたものは悪心、下痢、腹痛及び嘔吐であった。これに対して、25 例（41.7%）に発現した有害事象が治験薬と関連なしと判断された。このうち最もよくみられたのは接触性皮膚炎であり、ホルター心電図及び 12 誘導心電図評価に必要な電極との接触に関連するものであった。

臨床検査値関連の有害事象は認められず、全般に臨床検査値の著しい異常の発現割合は低かった。臨床検査値の著しい異常で最もよくみられたものは好中球減少であった。受けた処置への依存性があるとは思われず、治験担当医師により有害事象と判断された異常はなかった。

BMS-791325 による、バイタルサイン又は身体所見への臨床的に重要な影響は認められなかった。

**Table 2.7.6.19-4:** 死亡、重篤な有害事象及び5%以上の被験者に発現した有害事象の要約

|                                 | Treatment      |                |              |              |             | Any BMS<br>N=60 | Total<br>N = 60 |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|-------------|-----------------|-----------------|
|                                 | A600<br>N = 60 | A900<br>N = 58 | BP<br>N = 59 | BM<br>N = 59 | C<br>N = 60 |                 |                 |
| Deaths                          | 0              | 0              | 0            | 0            | 0           | 0               | 0               |
| SAEs                            | 0              | 0              | 0            | 0            | 0           | 0               | 0               |
| Total Subjects with AEs (n, %)  | 25 (41.7)      | 19 (32.8)      | 5 (8.5)      | 14 (23.7)    | 14 (23.3)   | 30 (50.0)       | 39 (65.0)       |
| Adverse Events, Preferred Terms |                |                |              |              |             |                 |                 |
| 悪心                              | 12 (20.0)      | 8 (13.8)       | 0            | 3 (5.1)      | 2 (3.3)     | 17 (28.3)       | 19 (31.7)       |
| 下痢                              | 9 (15.0)       | 4 (6.9)        | 0            | 0            | 2 (3.3)     | 13 (21.7)       | 13 (21.7)       |
| 腹痛                              | 3 (5.0)        | 6 (10.3)       | 1 (1.7)      | 0            | 0           | 9 (15.0)        | 10 (16.7)       |
| 接触性皮膚炎                          | 2 (3.3)        | 1 (1.7)        | 1 (1.7)      | 2 (3.4)      | 4 (6.7)     | 3 (5.0)         | 9 (15.0)        |
| 嘔吐                              | 6 (10.0)       | 4 (6.9)        | 0            | 0            | 0           | 9 (15.0)        | 9 (15.0)        |
| 頭痛                              | 1 (1.7)        | 0              | 2 (3.4)      | 0            | 2 (3.3)     | 1 (1.7)         | 5 (8.3)         |
| 浮動性めまい                          | 1 (1.7)        | 2 (3.4)        | 0            | 1 (1.7)      | 1 (1.7)     | 3 (5.0)         | 4 (6.7)         |
| 腹部不快感                           | 1 (1.7)        | 1 (1.7)        | 0            | 1 (1.7)      | 0           | 2 (3.3)         | 3 (5.0)         |
| 便秘                              | 0              | 1 (1.7)        | 0            | 2 (3.4)      | 0           | 1 (1.7)         | 3 (5.0)         |
| 丘疹                              | 0              | 1 (1.7)        | 0            | 1 (1.7)      | 1 (1.7)     | 1 (1.7)         | 3 (5.0)         |

Treatment Descriptions:

A600 = BMS-791325 600 mg for the first 2 days

A900 = BMS-791325 900 mg on the third day

BP = No treatment for the first 2 days in the moxifloxacin 400 mg group

BM = Moxifloxacin 400 mg on the third day

C = Matching placebo (to BMS-791325) QD for 3 days

## 薬物動態

BMS-791325 の投与方法（600 mg を 1 日 1 回 2 日間投与した後、3 日目に 900 mg を投与）は、3 つの分析対象物質（BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158）すべての暴露量が最大になり、かつ、定常状態の濃度に到達しないように選択した。この用量選択では、HCV 感染患者における暴露量が健康被験者の 2 倍であったことも考慮に入れた。健康被験者に対して（600 mg の 1 日 1 回投与を 2 回行った後で）3 日目に BMS-791325 900 mg の 1 日 1 回投与を行ったところ、HCV 感染患者に対して治療用量である 75 mg の 1 日 2 回投与を行ったときと比べて暴露量は約 9 倍であった。

BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の 3 日目の薬物動態パラメータの要約を Table 2.7.6.19-5 に示す。

**Table 2.7.6.19-5: BMS-791325 投与後の薬物動態パラメータの要約**

| Parameter Statistic                                | Analytes                   |                            |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                    | BMS-791325                 | BMS-794712                 | BMS-948158                 |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)<br>Geo. Mean [N]<br>(%CV) | 13865 [58]<br>(34)         | 3607 [58]<br>(30)          | 403 [58]<br>(43)           |
| T <sub>max</sub> (h)<br>Median [N]<br>(Min - Max)  | 5.17 [58]<br>(2.17 - 8.17) | 5.17 [58]<br>(3.17 - 8.17) | 12.2 [58]<br>[4.17 - 24.2] |
| AUC(TAU) (ng•h/mL)<br>Geo. Mean [N]<br>(%CV)       | 120284 [58]<br>(37)        | 34292 [58]<br>(42)         | 7544 [58]<br>(46)          |
| T-HALF (h)<br>Mean [N]<br>(SD)                     | 7.16 [58]<br>3.735         | 6.83 [58]<br>(2.70)        | 12.2 [58]<br>(1.81)        |

Treatment BMS-791325 = BMS-791325 600 mg QD for 2 days followed by 900 mg on the third day

Results do not reflect steady state conditions.

Abbreviations: Geo. Mean = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation

## 結論

- BMS-791325 は、BMS-791325 とその主要代謝物の C<sub>max</sub> 値が治療用量で認められる値の 9 倍を超えるような用量で投与しても、QTcF 間隔の延長を引き起こさなかった。
- 心電図評価項目の解析の結果、以下のことが示された。
  - BMS-791325 600 mg を 1 日 1 回 2 日間投与した後、3 日目に BMS-791325 900 mg を投与したとき、心電図による評価項目（RR 間隔又は HR 並びに QT、QRS 及び PR 間隔）に明らかな影響は認められなかった。
  - 本試験では、心電図の波形に特異的な異常は認められなかった。
- BMS-791325 の血漿中濃度又は代謝物（BMS-794712 及び BMS-948158）の血漿中濃度と QTcF 間隔の変化量との間に明白な関連性は認められなかった。
- モキシフロキサシン 400 mg の投与により、本試験の分析感度が確認された。
- BMS-791325 600 mg を 1 日 1 回 2 日間投与した後、3 日目に 900 mg を投与したときの BMS-791325 の薬物動態は、T<sub>max</sub> の中央値が約 5 時間、消失半減期が約 7 時間であった。代謝物である BMS-794712 及び BMS-948158 の消失半減期は、それぞれ約 7 時間及び約 12 時間であった。



- 本試験の健康被験者において、BMS-791325 600 mg を 1 日 1 回 2 日間投与した後、3 日目に 900 mg を投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

## 2.7.6.20 AI443117 試験 (評価資料)

**試験の標題：**未治療及びインターフェロン既治療のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象としたダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 の固定用量配合錠による第 3 相国内試験

**治験責任医師、治験実施施設及び地域：**35 施設（日本）

**公表文献：**なし（CSR 作成時）

**試験期間：**試験開始日：2014 年 5 月 8 日

試験終了日：2015 年 8 月 26 日

**試験の相：**第 3 相

### 目的

#### 主要目的

ダクラタスビル（以下、DCV）[C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）非構造蛋白 5A（以下、NS5A）複製複合体阻害薬]、アスナプレビル（以下、ASV）[HCV 非構造蛋白 3（以下、NS3）プロテアーゼ阻害薬] 及び beclabuvir [非ヌクレオシド系 HCV 非構造蛋白 5B（以下、NS5B）ポリメラーゼ阻害薬] の 3 つの直接作用型抗ウイルス薬（以下、DCV 3DAA）の投与を受けた未治療のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎被験者において、投与終了後 12 週での sustained virologic response（以下、SVR12）達成割合 [投与終了後 12 週の HCV リボ核酸（以下、RNA）が定量下限未満（検出又は検出せず）であることと定義] が、閾値 79%よりも有意に高いことを明らかにする。

#### 副次目的

- コホート 1（ジェノタイプ 1a 又は 1b の未治療例）で、DCV 3DAA 投与又は DCV 及び ASV の 2 つの直接作用型抗ウイルス薬（以下、DCV/ASV）の投与を受けた未治療の被験者における SVR12 達成割合を評価する。
- コホート 2 [ジェノタイプ 1a 又は 1b のインターフェロン（以下、IFN）既治療例] で、DCV 3DAA 投与を受けた既治療の被験者における SVR12 達成割合を評価する。
- コホート 1 及びコホート 2 それぞれにおいて、HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合を以下の各時点で評価する：投与 1、2、4、6、8、12、16、20 及び 24 週、投与終了時、並びに投与終了後 4 週 [投与終了後 4 週での sustained virologic response（以下、SVR4）達成割合]、8 週 [投与終了後 8 週での sustained virologic response（以下、SVR8）達成割合] 及び 24 週 [投与終了後 24 週での sustained virologic response（以下、SVR24）達成割合]。
- コホート 1 及びコホート 2 それぞれにおいて、HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合を以下の各時点で評価する：投与 1、2、4、6、8、12、16、20 及び 24 週、投与終了時、並びに投与終了後 4、8、12 及び 24 週。
- 各コホートにおいて、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常 [Division of AIDS（以下、DAIDS）の分類に基づき、血液学的異常及び肝機能異常を含む] の発現割合を指標として、投与中の安全性を評価する。
- 各コホートにおいて、貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上であった被験者が、投与中に 10 g/dL 未満となった場合と定義）が認められた被験者の割合を算出する。
- 各コホートにおいて、HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b 別に SVR12 達成割合を評価する。

- インターロイキン 28B（以下、IL28）遺伝子の一塩基多型（以下、SNP）である rs12979860 の遺伝子型（CC 又は非 CC）別又は rs8099917 の遺伝子型（TT 又は非 TT）別に、各コホートにおける SVR12 達成割合を評価する。
- 肝硬変が認められた被験者と認められなかった被験者での SVR12 達成割合を評価する。
- 肝硬変が認められた被験者と認められなかった被験者での投与中の安全性を、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常（DAIDS の分類に基づき血液学的異常及び肝機能異常を含む）の発現割合を指標として評価する。

### 探索的目的

HCV に対するウイルス学的無効に関連する耐性変異について評価する。

### 試験デザイン

本試験は、未治療（コホート 1）及び IFN 既治療（コホート 2）の被験者を対象とした 2 つのコホートから成る試験であった。

コホート 1 は、ジェノタイプ 1b の未治療例（C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の被験者）を対象とし、24 週間、二重盲検、並行群間比較デザインとした。被験者は、DCV 3DAA を 12 週間投与した後にプラセボを 12 週間投与する群と、DCV/ASV を 24 週間投与する群のいずれかに、肝硬変の有無を層別因子として 2 : 1 の割合でランダムに割り付けられた。加えて、コホート 1 にはジェノタイプ 1a の未治療例（C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の被験者）も対象とし、DCV 3DAA を非盲検下で 12 週間投与することとした。コホート 1 には肝硬変の有無を問わず、未治療例約 216 例を登録することとし、代償性肝硬変を有する被験者は登録例数の約 20% とすることとした。

コホート 2 は、ジェノタイプ 1a 又は 1b の IFN 既治療例を対象とした 12 週間、オープンラベル、単一群デザインであった。肝硬変の有無を問わず、IFN 既治療例約 60 例を登録することとし、前治療無効例（null responder 又は partial responder）、前治療再燃例又は治療不耐容例のいずれかのカテゴリーに分類し、各カテゴリーに被験者を約 20 例ずつ組み入れることとした。コホート 2 の全被験者に DCV 3DAA を非盲検下で 12 週間投与することとした。

### 被験者数（計画時及び解析時）

- コホート 1：予定被験者数は未治療例 216 例であった。ジェノタイプ 1b の未治療例 224 例（DCV 3DAA : 149 例、DCV/ASV : 75 例）及びジェノタイプ 1a の未治療例 3 例（全例 DCV 3DAA）が治験薬の投与を受けた。
- コホート 2：予定被験者数はジェノタイプ 1a 又は 1b の IFN 既治療例 60 例であった。65 例が DCV 3DAA の投与を受け、このうち 64 例はジェノタイプ 1b であり、1 例はジェノタイプ 1a であった。

全体として 292 例が治験薬の投与を受け、このうち 217 例は DCV 3DAA の投与を受け（コホート 1 のジェノタイプ 1b の未治療例 149 例及びジェノタイプ 1a の未治療例 3 例、並びにコホート 2 のジェノタイプ 1b の IFN 既治療例 64 例及びジェノタイプ 1a の IFN 既治療例 1 例）、75 例は DCV/ASV の投与を受けた（コホート 1 のジェノタイプ 1b の未治療例）

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

### 選択基準

本試験の対象集団は、20 歳以上の男女であって、スクリーニング時に HCV RNA、HCV 抗体及び HCV ジェノタイプ 1 が陽性であり、以下のいずれかによってジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染が確認された被験者で構成するものとした。（1）スクリーニング前の少なくとも 6 ヶ月にわたって HCV 抗体陽性、HCV RNA 検査陽性又は HCV ジェノタイプ 1 検査陽性、（2）肝生検で慢性 HCV 感染が確認された（線維化及び／又は炎症の所見）、又は（3）画像診断（超音波、コンピュータ断層撮影、核磁気共鳴撮影など）で慢性 HCV 感染が確認された。

その他の条件は以下のとおりとした。

- スクリーニング時の HCV RNA 量が  $10^5$  IU/mL (100,000 IU/mL) 以上である。
- 未治療例（コホート 1）は、IFN 製剤（すなわち、IFN $\alpha$ 、ペグインターフェロン  $\alpha$ 、IFN $\beta$ ）、リバビリン、HCV に対する直接作用型抗ウイルス薬（プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤など）又はその他の HCV 治療薬への暴露歴がないこととした。
- IFN 既治療例（コホート 2）は、IFN を含む治療（IFN を基本とする治療の治療歴が 1 回以上）に対する null responder、partial responder、前治療再燃例又は治療不耐容例であることが確認されていることとした。被験者は、直接作用型抗ウイルス薬（テラプレビル、シメプレビルなど）に対する暴露歴がないこととした。
- 代償性肝硬変を有する被験者は登録に適格（Child-Pugh クラス A の未治療例又は IFN 既治療例）となるが、登録症例数の約 20%であることとした。

### 除外基準

治験薬投与前 4 週間以内に他の治験薬（又はプラセボ）への暴露歴がある被験者、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）が基準値上限の 5 倍以上である被験者、並びにジルベール症候群の既往が確認されている場合を除き、総ビリルビン（以下、TBILI）が  $34 \mu\text{mol/L}$  (2 mg/dL) 以上の被験者は除外した。

### 治験薬及び投与方法

#### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BMS-791325 75 mg を含有する DCV 3DAA 固定用量配合錠（以下、DCV 3DAA FDC）が経口投与された。DCV 3DAA FDC（又はマッチングプラセボ）の投与は、1 日 2 回 12 週間行った。DCV 3DAA FDC のロット番号は ■■■ 4531 であった。

#### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

DCV 60 mg 錠及び ASV 100 mg 軟カプセルが経口投与された。DCV 錠は 1 日 1 回、ASV カプセルは 1 日 2 回投与された。DCV 錠及び ASV カプセル（又はマッチングプラセボ）の投与期間は 24 週間とした。DCV 錠のロット番号は ■■■ 9950 であり、ASV カプセルのロット番号は ■■■ 5735 であった。

## 評価項目

### 有効性

#### 主要有効性評価

投与終了後 12 週の HCV RNA 量を用いて、DCV 3DAA 投与を受けた未治療例のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎被験者における SVR12 達成割合を評価した。

#### 副次有効性評価

- コホート 1（ジェノタイプ 1b 又は 1a）の未治療例における、DCV 3DAA 投与又は DCV/ASV 投与による SVR12 達成割合
- コホート 2（ジェノタイプ 1b 又は 1a）の IFN 既治療例における、DCV 3DAA 投与による SVR12 達成割合
- コホート 1 及びコホート 2 における、以下の時点での HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8、12、16、20 及び 24 週、投与終了時、並びに投与終了後 4 週（SVR4 達成割合）、8 週（SVR8 達成割合）及び 24 週（SVR24 達成割合）
- コホート 1 及びコホート 2 における、以下の時点での HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8、12、16、20 及び 24 週、投与終了時、並びに投与終了後 4、8、12 及び 24 週
- 各コホートにおける、HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b 別の SVR12 達成割合
- 各コホートにおける、IL28B 遺伝子の SNP である rs12979860 の遺伝子型（CC 又は非 CC）別又は rs8099917 の遺伝子型（TT 又は非 TT）別の SVR12 達成割合
- 肝硬変が認められた被験者と認められなかった被験者での SVR12 達成割合

#### 探索的有效性評価

ベースラインのすべてのサンプルと、以下の項目に定義するウイルス学的無効が認められた HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上のすべての被験者のサンプルを対象に耐性検査を実施し、ウイルス学的無効に関連する遺伝子変異の発現頻度を評価した。

- ウイルス学的ブレイクスルー [1) 投与中に、2 回連続して最低値から 1 log<sub>10</sub> IU/mL 以上の HCV RNA 量の増加が確認されたこと、又は 2) HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）となった後、定量下限以上の HCV RNA 量が 2 回連続して確認されたことと定義]
- ウイルス学的リラプス [投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）となった後、追跡期間中に HCV RNA が定量下限以上になった場合と定義]
- 投与終了時（早期投与中止を含む）に HCV RNA が検出可能な場合

### 安全性

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常（DAIDS の分類に基づき血液学的異常及び肝機能異常を含む）の発現割合を指標として、各コホートにおける投与中の安全性を評価した。

### 統計手法

抗ウイルス活性及び安全性は、治験薬投与例を対象に記述的解析及び探索的解析により評価した。

有効性の主要解析 — 未治療例のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎被験者：未治療例における SVR12 達成割合の 95%信頼区間の下限を、ヒストリカルな閾値である 79%と比較した。この閾値 79%は、未治療例を対象としたシメプレビル投与による 2 つの第 3 相国内試験での SVR12 達成割合に基づいて設定された。

主要評価項目の解析では、投与終了後 12 週における HCV RNA 量の欠測データを Next Value Carried Backwards（以下、NVCB）法を用いて補完した。すなわち、投与終了後 12 週のデータが欠測の被験者については、投与終了後 12 週の来院期間後最初に得られた HCV RNA 測定値を用いて SVR12 の達成状況を補完した。分子は有効性判定基準を満たす被験者とし、分母は全治験薬投与例とした。SVR12 達成割合の 95%信頼区間の下限が 79%を上回る場合、DCV 3DAA 投与は、未治療例のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎において、閾値 79%よりも有意に高いと判断した。

SVR12 達成割合について、modified intent-to-treat（以下、mITT）アプローチ及び観測データを用いたアプローチにより感度解析を行った。mITT アプローチ及び観測データを用いたアプローチでは、分子は有効性判定基準を満たす被験者とした。mITT アプローチでの分母は全治験薬投与例とした。観測データを用いたアプローチでの分母は、治験薬投与例のうち投与終了後 12 週に測定値が得られた被験者とした。

有効性の副次解析 — 既治療例：コホート 2 の IFN を基本とする治療の治療歴がある被験者に関して、検証を目的とした統計仮説は立てなかった。被験者数は、試験の実施可能性に基づいて設定した。DCV 3DAA 投与による SVR12 達成割合を 90%と仮定した場合、治験薬投与例を 60 例とすると、正確な両側 95%信頼区間は 79.5%～96.2%となると推定された。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、重症度別の有害事象（治験薬と関連する有害事象、治験薬との因果関係を問わない有害事象）及び毒性グレード別の臨床検査値異常の発現割合を含む安全性評価項目について、各コホート及び治験薬投与例全体について、試験期間（投与期間及び追跡期間）別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の要約を、それぞれ Table 2.7.6.20-1、Table 2.7.6.20-2 及び Table 2.7.6.20-3 に示す。

本試験では、341 例（ジェノタイプ 1b の未治療例 261 例及びジェノタイプ 1a の未治療例 3 例、ジェノタイプ 1b 又は 1a の IFN 既治療例 77 例）が登録され、292 例（ジェノタイプ 1b の未治療例 224 例及びジェノタイプ 1a の未治療例 3 例、ジェノタイプ 1b の IFN 既治療例 64 例又はジェノタイプ 1a の IFN 既治療例 1 例）が治験薬の投与を受けた。すべての被験者が観察期間に移行し、Week 36 のデータカットオフ時点で、83 例（DCV 3DAA 投与例 79 例及び DCV/ASV 投与例 4 例）が観察期間を完了し、4 例が観察期間を中止、205 例が観察期間を継続していた。

ジェノタイプ 1b の DCV 3DAA 投与例の多く（68.5%）は女性で、年齢の中央値は 64 歳（範囲 27～80 歳）であった。DCV/ASV 投与例では、61.3%が女性で、年齢の中央値は 61 歳であった。

ジェノタイプ 1b の DCV 3DAA 投与例のほとんど（84.0%）はベースライン HCV RNA 量が 1,000,000 IU/mL 以上であり（DCV/ASV 群では 86.7%）、21.6%に肝硬変が認められ（DCV/ASV 群では 18.7%）、19.7%の被験者が FibroTest の F4 であった（DCV/ASV 群では 18.7%）。ジェノタイプ 1b の IFN 既治療例では、前治療でリラブスが認められた被験者は 32.8%、前治療で IFN 不耐容であった被験者が 32.8%、IL28B RS12979860 が CC 以外であった被験者が 50.0%（DCV/ASV 群では 34.2%）であった。

**Table 2.7.6.20-1: 被験者の内訳 - ジェノタイプ 1b の治験薬投与例**

|                                                  | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED              | NAIVE AND IFN                             |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                  | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | GT-1B<br>DCV/ASV/325<br>N=64 | EXPERIENCED GT-1B<br>DCV/ASV/325<br>N=213 |
| SUBJECTS                                         | 149                  | 75              | 64                           | 213                                       |
| SUBJECTS COMPLETING THE TREATMENT PERIOD (%)     | 130 (87.2)           | 64 (85.3)       | 58 (90.6)                    | 188 (88.3)                                |
| SUBJECTS NOT COMPLETING THE TREATMENT PERIOD (%) | 19 (12.8)            | 11 (14.7)       | 6 ( 9.4)                     | 25 (11.7)                                 |
| REASON FOR NOT COMPLETING THE PERIOD (%)         |                      |                 |                              |                                           |
| ADVERSE EVENT                                    | 17 (11.4)            | 7 ( 9.3)        | 4 ( 6.3)                     | 21 ( 9.9)                                 |
| SUBJECT WITHDREW CONSENT                         | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| PREGNANCY                                        | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| LOST TO FOLLOW-UP                                | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR                 | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| DEATH                                            | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| SUBJ REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TRT            | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                     | 4 ( 1.9)                                  |
| SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA           | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| LACK OF EFFICACY                                 | 0                    | 3 ( 4.0)        | 0                            | 0                                         |
| POOR/NON-COMPLIANCE                              | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| FOLLOWUP NO LONGER REQUIRED PER PROTOCOL         | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| OTHER                                            | 0                    | 0               | 0                            | 0                                         |
| SUBJECTS CONTINUING F/U IN THE STUDY (%)         | 149 (100.0)          | 75 (100.0)      | 64 (100.0)                   | 210 (98.6)                                |
| SUBJECTS NOT CONTINUING F/U IN THE STUDY (%)     | 0                    | 0               | 0                            | 3 ( 1.4)                                  |

Percentages based on subjects entering period or continuing study.

Treatment period does not include placebo period for subjects randomized to DCV/ASV/325 treatment group.

**Table 2.7.6.20-2: DCV 3DAA 投与を受けた被験者のベースラインの人口統計学的特性 - ジェノタイプ 1b の治験薬投与例**

|                        | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED GT-1B<br>DCV/ASV/325<br>N=64 | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED GT-1B<br>DCV/ASV/325<br>N=213 |
|------------------------|----------------------|-----------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                        | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 |                                              |                                                            |
| AGE (YEARS)            |                      |                 |                                              |                                                            |
| N                      | 149                  | 75              | 64                                           | 213                                                        |
| MEAN                   | 61.4                 | 60.8            | 61.7                                         | 61.5                                                       |
| MEDIAN                 | 64.0                 | 61.0            | 64.0                                         | 64.0                                                       |
| MIN, MAX               | 27, 80               | 26, 81          | 36, 79                                       | 27, 80                                                     |
| Q1, Q3                 | 55.0, 70.0           | 53.0, 69.0      | 54.0, 70.0                                   | 55.0, 70.0                                                 |
| STANDARD DEVIATION     | 11.19                | 10.61           | 11.36                                        | 11.21                                                      |
| AGE CATEGORIZATION (%) |                      |                 |                                              |                                                            |
| < 65                   | 78 ( 52.3)           | 46 ( 61.3)      | 35 ( 54.7)                                   | 113 ( 53.1)                                                |
| >= 65                  | 71 ( 47.7)           | 29 ( 38.7)      | 29 ( 45.3)                                   | 100 ( 46.9)                                                |
| GENDER (%)             |                      |                 |                                              |                                                            |
| MALE                   | 44 ( 29.5)           | 29 ( 38.7)      | 23 ( 35.9)                                   | 67 ( 31.5)                                                 |
| FEMALE                 | 105 ( 70.5)          | 46 ( 61.3)      | 41 ( 64.1)                                   | 146 ( 68.5)                                                |
| RACE (%)               |                      |                 |                                              |                                                            |
| JAPANESE               | 149 (100.0)          | 75 (100.0)      | 64 (100.0)                                   | 213 (100.0)                                                |



**Table 2.7.6.20-3:** ベースラインの疾患特性 - ジェノタイプ 1b の治験薬投与例

|                                  | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED GT-1B |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------|
|                                  | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=213               |
| HCV RNA (LOG10 IU/ML)            |                      |                 |                          |                                    |
| N                                | 149                  | 75              | 64                       | 213                                |
| MEAN                             | 6.6                  | 6.7             | 6.6                      | 6.6                                |
| MEDIAN                           | 6.7                  | 6.8             | 6.7                      | 6.7                                |
| MIN, MAX                         | 4, 7                 | 5, 8            | 5, 8                     | 4, 8                               |
| Q1, Q3                           | 6.3, 7.1             | 6.3, 7.1        | 6.3, 7.0                 | 6.3, 7.0                           |
| STANDARD DEVIATION               | 0.61                 | 0.56            | 0.50                     | 0.58                               |
| HCV GENOTYPE SUBTYPE (%)         |                      |                 |                          |                                    |
| 1A                               | 0                    | 0               | 0                        | 0                                  |
| 1B                               | 149 (100.0)          | 75 (100.0)      | 64 (100.0)               | 213 (100.0)                        |
| HCV RNA DISTRIBUTION (IU/ML) (%) |                      |                 |                          |                                    |
| < 1,000,000 IU/ML                | 25 (16.8)            | 10 (13.3)       | 9 (14.1)                 | 34 (16.0)                          |
| >= 1,000,000 IU/ML               | 124 (83.2)           | 65 (86.7)       | 55 (85.9)                | 179 (84.0)                         |
| < 10,000,000 IU/ML               | 106 (71.1)           | 46 (61.3)       | 51 (79.7)                | 157 (73.7)                         |
| >= 10,000,000 IU/ML              | 43 (28.9)            | 29 (38.7)       | 13 (20.3)                | 56 (26.3)                          |
| PRIOR TREATMENT STATUS (%)       |                      |                 |                          |                                    |
| NAIVE                            | 149 (100.0)          | 75 (100.0)      | 0                        | 149 (70.0)                         |
| EXPERIENCED                      | 0                    | 0               | 64 (100.0)               | 64 (30.0)                          |
| NULL RESPONDER                   | 0                    | 0               | 5 (7.8)                  | 5 (2.3)                            |
| PARTIAL RESPONDER                | 0                    | 0               | 17 (26.6)                | 17 (8.0)                           |
| RELAPSER                         | 0                    | 0               | 21 (32.8)                | 21 (9.9)                           |
| INTERFERON-INTOLERANT            | 0                    | 0               | 21 (32.8)                | 21 (9.9)                           |
| CIRRHOSIS STATUS (%)             |                      |                 |                          |                                    |
| YES                              | 26 (17.4)            | 14 (18.7)       | 20 (31.3)                | 46 (21.6)                          |
| NO                               | 123 (82.6)           | 61 (81.3)       | 44 (68.8)                | 167 (78.4)                         |
| FIBROSIS STAGE BY FIBROTEST (%)  |                      |                 |                          |                                    |
| F0                               | 46 (30.9)            | 20 (26.7)       | 8 (12.5)                 | 54 (25.4)                          |
| F1                               | 28 (18.8)            | 16 (21.3)       | 18 (28.1)                | 46 (21.6)                          |
| F2                               | 24 (16.1)            | 11 (14.7)       | 5 (7.8)                  | 29 (13.6)                          |
| F3                               | 26 (17.4)            | 14 (18.7)       | 16 (25.0)                | 42 (19.7)                          |
| F4                               | 25 (16.8)            | 14 (18.7)       | 17 (26.6)                | 42 (19.7)                          |
| IL28B RS12979860 GENOTYPE (%)    |                      |                 |                          |                                    |
| CC                               | 96 (64.4)            | 51 (68.0)       | 32 (50.0)                | 128 (60.1)                         |
| NON-CC                           | 51 (34.2)            | 24 (32.0)       | 32 (50.0)                | 83 (39.0)                          |
| NOT REPORTED                     | 2 (1.3)              | 0               | 0                        | 2 (0.9)                            |

|                              | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED GT-1B |
|------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------|
|                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=213               |
| IL28B RS8099917 GENOTYPE (%) |                      |                 |                          |                                    |
| TT                           | 97 (65.1)            | 51 (68.0)       | 32 (50.0)                | 129 (60.6)                         |
| NON-TT                       | 50 (33.6)            | 24 (32.0)       | 32 (50.0)                | 82 (38.5)                          |
| NOT REPORTED                 | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                           |

## 有効性

有効性結果の要約を Table 2.7.6.20-4 に示す。

### 主要有効性評価項目

DCV 3DAA 投与による未治療例のジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎被験者の SVR12 達成割合は 95.9% (123 例中 118 例、95%信頼区間：90.8%～98.7%) であった。信頼区間の下限 (90.8%) が事前に規定した 79% のヒストリカルな閾値を上回ることから、DCV 3DAA 投与での SVR12 達成割合は、閾値 79% と比較して有意に高いことが示された。

### 副次有効性評価項目

- 未治療ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変被験者における DCV 3DAA 投与例の SVR12 達成割合は DCV/ASV 投与例と比較して数値的に高かった (96.0% [143/149] vs. 86.7% [65/75])。
- DCV 3DAA 療法における SVR12 達成割合は、未治療/IFN 既治療の別や肝硬変の有無によらず高かった。
- 未治療例 (コホート 1) における SVR12 達成割合は、ジェノタイプ 1b 及び 1a の被験者で 96.1% (152 例中 146 例)
  - ジェノタイプ 1b の未治療例では 96.0% (149 例中 143 例)
  - ジェノタイプ 1a の未治療例では 100% (3 例中 3 例)
- IFN 既治療例 (コホート 2) における SVR12 達成割合は、ジェノタイプ 1b 及び 1a の被験者で 95.4% (65 例中 62 例)
  - ジェノタイプ 1b の IFN 既治療例では 96.9% (64 例中 62 例)
  - ジェノタイプ 1a の IFN 既治療例では 0% (1 例中 0 例)
- 未治療例 (コホート 1) 及び IFN 既治療例 (コホート 2) 全体での SVR12 達成割合は、ジェノタイプ 1b 及び 1a の被験者で 95.9% (217 例中 208 例)
  - ジェノタイプ 1b の未治療例及び IFN 既治療例では 96.2% (213 例中 205 例)
  - ジェノタイプ 1a の未治療例では 75% (4 例中 3 例)
- 全体として、二重盲検期間又はオープンラベル投与期に DCV 3DAA 投与を 12 週間受けた 217 例 (コホート 1 及びコホート 2) のうち、9 例 (4.1%) は SVR12 を達成しなかった (SVR12 未達成)。
  - コホート別では、未治療例 6 例 (3.9%、ジェノタイプ 1b 6 例) 及び IFN 既治療例 3 例 (4.6%、ジェノタイプ 1b 2 例及びジェノタイプ 1a 1 例) であった。
  - SVR12 を達成しなかった 9 例のうち、投与中 (ブレイクスルーはなく、投与終了時に HCV RNA が検出) が 5 例、投与終了後のリラプスが 3 例、及び投与終了後 12 週の HCV RNA データ欠測が 1 例であった。
  - SVR12 を達成しなかった 9 例のうち 5 例は、高ビリルビン血症のため、投与 3 週までに治験薬の投与を中止した。
- DCV 3DAA 投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例における SVR12 達成割合に対するサブグループ解析では、性別、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、体重又は BMI、ベースライン HCV RNA 量、肝硬変の有無又は線維化の程度、及び SNP IL28B サブタイプ (rs12979860 及び rs8099917) による明らかな影響は認められなかった。ベースライン NS5A-93 耐性関連変異が認められたジェノタイプ 1b の未治療例における SVR12 達成割合は DCV 3DAA 投与を受けた被験者で DCV/ASV 投与を受けた被験者と比較して数値的に高かった [87.5% (21/24) vs 43.8% (7/16)]。

- DCV 3DAA 投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例における SVR24 達成割合は 95.3%であった。1 例の SVR12 達成例が、投与終了後 24 週の HCV RNA データ欠測のため SVR24 を達成しなかった。ジェノタイプ 1a の未治療例の 3 例は、全例が SVR12 及び SVR24 を達成した。DCV/ASV 投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例における SVR24 達成割合は 84.0%であった。2 例の SVR12 達成例が、その後のウイルス学的リラプスのため SVR24 を達成しなかった。DCV 3DAA 投与を受けたジェノタイプ 1b の IFN 既治療例における SVR24 達成割合は 96.6%であり、SVR12 と一致した。

**Table 2.7.6.20-4:** 有効性結果の要約 -治験薬投与例

|                                                 | Treatment-naïve<br>(Cohort 1) |                            | IFN-<br>experienced<br>(Cohort 2) | Treatment-naïve<br>and<br>IFN-experienced<br>(Cohorts 1 and 2) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                 | DCV 3DAA<br>GT-1b<br>N = 149  | DCV/ASV<br>GT-1b<br>N = 75 | DCV 3DAA<br>GT-1b<br>(N = 64)     | DCV 3DAA<br>GT 1a/1b<br>N = 217                                |
| SVR12 (NVCB)                                    |                               |                            |                                   |                                                                |
| n/N (%)                                         | 143/149 (96.0)                | 65/75 (86.7)               | 62/64 (96.9)                      | 208/217 (95.9)                                                 |
| 95% CI                                          | (91.4, 98.5)                  | (79.0, 94.4)               | (89.2, 99.6)                      | (92.3, 98.1)                                                   |
| Non-cirrhotic                                   |                               |                            |                                   |                                                                |
| n/N (%)                                         | 118/123 (95.9)                | 52/61 (85.2)               | 43/44 (97.7)                      | 164/171 (95.9)                                                 |
| 95% CI                                          | (90.8, 98.7)                  | (76.3, 94.1)               | (88.0, 99.9)                      | (91.7, 98.3)                                                   |
| Cirrhotic                                       |                               |                            |                                   |                                                                |
| n/N (%)                                         | 25/26 (96.2)                  | 13/14 (92.9)               | 19/20 (95.0)                      | 44/46 (95.7)                                                   |
| 95% CI                                          | (80.4, 99.9)                  | (66.1, 99.8)               | (75.1, 99.9)                      | (85.2, 99.5)                                                   |
| NonSVR12                                        | 6/149 (4.0)                   | 10/ 75 (13.3)              | 2/ 64 (3.1)                       | 9/217 (4.1) <sup>a</sup>                                       |
| Non-responder with HCV RNA<br>< LLOQ TND at EOT | 2/149 (1.3)                   | 7/ 75 (9.3)                | 1/ 64 (1.6)                       | 4/217 (1.8) <sup>a</sup>                                       |
| Relapser                                        | 1/141 (0.7)                   | 7/ 71 (9.9)                | 1/ 61 (1.6)                       | 3/206 (1.5) <sup>a</sup>                                       |
| Other Non-responder <sup>b</sup>                | 1/141 (0.7)                   | 0                          | 0                                 | 1/206 (0.5)                                                    |
| On-treatment failure                            | 4/149 (2.7)                   | 3/ 75 (4.0)                | 1/ 64 (1.6)                       | 5/217 (2.3)                                                    |
| Virologic breakthrough                          | 0                             | 3/ 75 (4.0)                | 0                                 | 0                                                              |
| Other on-treatment failure <sup>c</sup>         | 4/149 (2.7)                   | 0                          | 1/ 64 (1.6)                       | 5/217 (2.3)                                                    |
| SVR24 (mITT)                                    |                               |                            |                                   |                                                                |
| n/N (%)                                         | 142/149 (95.3)                | 63/75 (84.0)               | 62/64 (96.6)                      | 207/217 (95.4)                                                 |
| 95% CI                                          | (90.6, 98.1)                  | (75.7, 92.3)               | (89.2, 99.6)                      | (na)                                                           |

<sup>a</sup> One IFN-experienced subject with GT-1a was a non-responder

<sup>b</sup> Other non-responders include subjects whose HCV RNA < LLOQ TND at EOT but who are missing post-treatment week 12 HCV RNA.

<sup>c</sup> Other on-treatment failures include non-responders with missing or detectable HCV RNA at EOT. HCV RNA measurements are excluded after the start of non-study anti-HCV medication on treatment or during follow-up.

Note: SVR12 is based on the Next Value Carried Backwards approach.

## 安全性

主な安全性評価項目に関する結果を Table 2.7.6.20-5 に示す。なお、すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表、並びに治験薬投与期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は APPENDIX 1、APPENDIX 2 及び APPENDIX 3 にそれぞれ示す。

以下に要約する結果は、特に記載のない限りコホート 1 及びコホート 2 において DCV 3DAA 投与を受けた 217 例に関する結果である。また、コホート 1 における DCV 3DAA 群と DCV/ASV 群との比較についても、以下に要約した。

- ジェノタイプ 1b の未治療例では、全体として、DCV 3DAA 投与による有害事象の発現割合は概して DCV/ASV 群と同程度であったが、発熱（19.5%、149 例中 29 例）、好酸球増加症（18.8%、149 例中 28 例）及び高ビリルビン血症（14.8%、149 例中 22 例）の発現割合は、DCV 3DAA 群の方が高かった（Table 2.7.6.20-5）。
- DCV 3DAA 投与の安全性プロファイルは忍容可能であり、未治療例と IFN 既治療例のような異なる被験者集団においても同様であった。本試験では、ジェノタイプ 1a の被験者は少数であったが、ジェノタイプ 1b の被験者とジェノタイプ 1a の被験者の間で安全性に差があるとは考えられなかった。
- 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象などの主な有害事象の多くは肝胆道系に関連していた。
- ジェノタイプ 1b の未治療例では、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）及び TBILI に関する Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常は、DCV 3DAA 群の方が DCV/ASV 群に比べて高い頻度で報告された。
- ALT は DCV 3DAA 群 16.1%（149 例中 24 例）、DCV/ASV 群 12.0%（75 例中 9 例）、AST はそれぞれ 10.7%（149 例中 16 例）及び 6.7%（75 例中 5 例）、TBILI はそれぞれ 5.4%（149 例中 8 例）及び 2.7%（75 例中 2 例）で、これらの事象が発現するまでの期間も DCV 3DAA 群の方が短かった。
- ALT 増加を伴わない高ビリルビン血症は、DCV 3DAA 群で DCV/ASV 群よりも発現頻度が高かった。高ビリルビン血症は通常、投与初期（最初の 4 週間）に報告され、投与を継続、中断又は中止によりおおむね改善した。
- TBILI の臨床検査値異常（Grade 1～4）の発現割合は DCV 3DAA 群と DCV/ASV 群で同程度であった（24.2% [36/149] vs. 24.0% [18/75]）。また、Grade 3 又は 4 の TBILI の臨床検査値異常の発現割合は DCV 3DAA 群で 5.4%（149 例中 8 例）、DCV/ASV 群で 2.7%（75 例中 2 例）であった。
- ALT 及び AST の臨床検査値異常の全体としての発現割合は、DCV 3DAA 群と DCV/ASV 群で同程度であったが [ALT : DCV 3DAA 群 45.0%（149 例中 67 例）及び DCV/ASV 群 44.0%（75 例中 33 例）、AST : それぞれ 40.3%（149 例中 60 例）及び 41.3%（75 例中 31 例）]、Grade 3 又は 4 の ALT 及び AST の臨床検査値異常の発現割合は、ALT についてはそれぞれ 16.1%（149 例中 24 例）及び 12.0%（75 例中 9 例）、AST についてはそれぞれ 10.7%（149 例中 16 例）及び 6.7%（75 例中 5 例）であった。
- コホート 1 における DCV 3DAA 群の 1.3%（149 例中 2 例）及び DCV/ASV 群の 2.7%（75 例中 2 例）の被験者が Hy's Law の生化学検査の基準に合致した。DCV 3DAA 投与例全体（コホート 1 及び 2）において Hy's Law の生化学検査の基準に合致した被験者は 0.9%（217 例中 2 例）であった。DCV 3DAA 投与例の 1 例の被験者が治験実施計画書で規定した薬剤性肝障害の基準に合致した。
- DCV 3DAA 群：3 例では TBILI 上昇が認められる前又は同時期に ALT 上昇がみられ、2 例では ALT 上昇が認められる約 4 週間前に TBILI 上昇がみられた。
- DCV/ASV 群：2 例では TBILI 上昇が認められる前又は同時期に ALT 上昇がみられた。

- 高ビリルビン血症が投与初期（最初の 4 週間）に報告されたこと、及び投与 6 週以内に 1 例の被験者で薬剤性肝障害が報告されたことから、治験実施計画書の改訂を行い、モニタリングの頻度を増加するとともに TBILI 上昇が認められた被験者における対応（再測定、治験薬の投与中断又は投与中止など）を規定した。
- 貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 100 g/L 以上であった被験者が、投与中に 100 g/L 未満となった場合と定義）の発現割合は低かった（5.5%、217 例中 12 例）。貧血のために治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
- 本試験において、肝硬変の被験者は少数であり、データは限られているものの、肝硬変が認められた被験者と認められなかった被験者で、全般的に、DCV 3DAA の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。ただし Grade 3 又は 4 の TBILI 異常については、DCV 3DAA 群の全被験者のうち肝硬変が認められた被験者（13.0%、46 例中 6 例）の方が認められなかった被験者（3.5%、171 例中 6 例）に比べて発現頻度が高かった。

**Table 2.7.6.20-5:** 投与中の安全性の要約- 治験薬投与例

|                                                                                        | Number (%) of Subjects         |                              |                               |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                        | Cohort 1 -<br>Treatment Naive  |                              | Cohort 2 -<br>IFN Experienced | Total,<br>Cohorts 1 and 2              |
|                                                                                        | DCV 3DAA<br>GT-1b<br>(N = 149) | DCV/ASV<br>GT-1b<br>(N = 75) | DCV 3DAA<br>GT-1b<br>(N = 64) | DCV 3DAA<br>GT-1a and -1b<br>(N = 217) |
| <b>Adverse Events</b>                                                                  |                                |                              |                               |                                        |
| Deaths                                                                                 | 0                              | 0                            | 0                             | 0                                      |
| SAEs                                                                                   | 10 (6.7)                       | 8 (10.7)                     | 2 (3.1)                       | 13 (6.0)                               |
| AEs Leading to Discontinuation<br>of Study Therapy                                     | 17 (11.4)                      | 7 (9.3)                      | 4 (6.3)                       | 21 (9.7)                               |
| Grade 3 to 4 AEs                                                                       | 44 (29.5)                      | 17 (22.7)                    | 16 (25.0)                     | 62 (28.6)                              |
| Grade 1 to 4 AEs (> 10% in<br>Total Cohorts 1 and 2 group)                             |                                |                              |                               |                                        |
| ALT 増加                                                                                 | 40 (26.8)                      | 20 (26.7)                    | 8 (12.5)                      | 50 (23.0)                              |
| 発熱                                                                                     | 29 (19.5)                      | 10 (13.3)                    | 14 (21.9)                     | 44 (20.3)                              |
| AST 増加                                                                                 | 33 (22.1)                      | 18 (24.0)                    | 8 (12.5)                      | 42 (19.4)                              |
| 好酸球増加症                                                                                 | 28 (18.8)                      | 8 (10.7)                     | 8 (12.5)                      | 37 (17.1)                              |
| 高ビリルビン血症                                                                               | 22 (14.8)                      | 5 (6.7)                      | 9 (14.1)                      | 32 (14.7)                              |
| 頭痛                                                                                     | 13 (8.7)                       | 7 (9.3)                      | 10 (15.6)                     | 24 (11.1)                              |
| <b>Laboratory Abnormalities</b>                                                        |                                |                              |                               |                                        |
| Anaemia (decline in hemoglobin to<br>< 100 g/L if hemoglobin<br>≥ 100 g/L at baseline) | 5 (3.4)                        | 1 (1.3)                      | 5 (7.8)                       | 12 (5.5)                               |
| <b>Measured Worst Case Grade 3<br/>to 4 Abnormalities</b>                              |                                |                              |                               |                                        |
| Hemoglobin                                                                             | 2 (1.3)                        | 0                            | 2 (3.1)                       | 4 (1.8)                                |
| Neutrophils + Bands                                                                    | 1 (0.7)                        | 0                            | 1 (1.6)                       | 2 (0.9)                                |
| Lymphocytes (absolute)                                                                 | 10 (6.7)                       | 3 (4.0)                      | 4 (6.3)                       | 15 (6.9)                               |
| Platelet Count                                                                         | 4 (2.7)                        | 0                            | 4 (6.3)                       | 8 (3.7)                                |
| INR                                                                                    | 1 (0.7)                        | 0                            | 0                             | 1 (0.5)                                |
| Albumin                                                                                | 1 (0.7)                        | 0                            | 0                             | 1 (0.5)                                |
| ALP                                                                                    | 0                              | 0                            | 0                             | 0                                      |
| ALT                                                                                    | 24 (16.1)                      | 9 (12.0)                     | 5 (7.8)                       | 30 (13.8)                              |
| AST                                                                                    | 16 (10.7)                      | 5 (6.7)                      | 4 (6.3)                       | 20 (9.2)                               |
| Total Bilirubin                                                                        | 8 (5.4)                        | 2 (2.7)                      | 3 (4.7)                       | 12 (5.5)                               |
| Creatinine                                                                             | 2 (1.3)                        | 1 (1.3)                      | 0                             | 2 (0.9)                                |
| Lipase, colorimetric                                                                   | 1 (0.7)                        | 3 (4.3)                      | 1 (1.8)                       | 2 (1.0)                                |

Abbreviations: AE, adverse event; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio; SAE, serious adverse event

## その他

### HCV 薬剤耐性 - DCV 3DAA

#### ジェノタイプ 1b の被験者において、ベースラインのアミノ酸置換が SVR12 達成割合に及ぼす影響

- DCV 3DAA の 12 週間投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例での SVR12 達成割合は、ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換の有無に関わらず一貫して高かった。ただし、ベースライン NS5A-Y93H が認められなかった被験者の SVR12 達成割合は、ベースライン NS5A-Y93H が認められた被験者に比べて数値的に高かった (97.6% vs 87.5%)。
  - ウイルス学的リバウンドが認められた 5 例のうち、3 例でベースライン NS5A-Y93H が認められ、5 例全例が有害事象のため 4 週間未満で投与を中止していた。
- DCV/ASV の 24 週間投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例での SVR12 達成割合は、ベースライン NS5A-Y93H が認められなかった被験者の SVR12 達成割合は、ベースライン NS5A-Y93H が認められた被験者に比べて数値的に高かった (98.3% vs 43.8%)。
  - ウイルス学的リバウンドとして、ブレイクスルーが 3 例及びリラプスが 7 例の計 10 例に認められ、ベースライン NS5A-Y93H が認められた被験者はそれぞれ 3 例全例及び 6 例であった。
- DCV 3DAA の 12 週間投与を受けたジェノタイプ 1b の IFN 既治療例での SVR12 達成割合は、ベースライン NS5A-Y93H が認められなかった被験者及び認められた被験者のいずれも高かった (それぞれ 96.3% 及び 100.0%)。
  - ウイルス学的リバウンドが認められた 2 例は、それぞれ有害事象及び被験者の申し出のためいずれも 3 週間未満で投与を中止した。
- DCV 3DAA の 12 週間投与を受けたジェノタイプ 1b の全被験者 (未治療例及び IFN 既治療例) での SVR12 達成割合は、ベースライン NS5A-Y93H が認められなかった被験者及び認められた被験者のいずれも高かった (それぞれ 97.8% 及び 91.2%)。また、ベースライン NS5A-L31 又は NS5A-Y93H が認められなかった被験者及び認められた被験者の SVR12 達成割合もいずれも高かった (それぞれ 97.7% 及び 92.1%)。
- DCV/ASV/BCV FDC を投与した被験者において、SVR12 達成後のリラプスは認められなかった。
- DCV/ASV を投与した未治療例において、2 例の被験者が SVR12 達成後、投与終了 24 週間までにリラプスした。リラプスした 2 例のうち、1 例はベースラインで NS5A-Y93H の変異を有し、残りの 1 例はベースラインで NS3-D168E の変異を有していた。ベースラインで NS5A-L31 又は Y93H の変異がいずれも検出されなかった被験者及び検出された被験者の SVR24 達成割合は、それぞれ 96.6% (59 例中 57 例) 及び 37.5% (16 例中 6 例) であった。

#### ジェノタイプ 1a の被験者におけるベースラインのアミノ酸置換

- 本試験に登録されたジェノタイプ 1a の被験者は 4 例 (未治療例 3 例及び IFN 既治療例 1 例) のみであり、そのうちのウイルス学的無効例 1 例 (IFN 既治療例) には、DCV、ASV 又は BMS-791325 の薬剤耐性にそれぞれ関連するベースラインの NS5A、NS3 又は NS5B 領域におけるアミノ酸置換はいずれも認められなかった。

#### 無効時点での NS5A/NS3/NS5B 耐性関連変異の組み合わせ

- DCV 3DAA 投与例でウイルス学的リバウンドが認められた 7 例 (未治療例 5 例及び IFN 既治療例 2 例) では、4 例 (未治療例の例及び IFN 既治療例 2 例) に NS5A 耐性関連変異 (R30H 又は L31V) が認められたが、NS3 又は NS5B 耐性関連変異が認められた被験者はいなかった。残りの 3 例では、DCV、ASV 又は BCV に関するいずれの耐性関連変異の発現も認められなかった。



- 7例は全例が4週間未満で投与を中止しており、ウイルス学的リバウンドはDCV 3DAA療法に対する耐性変異発現によるものではなく、DCV 3DAAの投与期間が短いことに関連していたと考えられた。
- 発現したNS5A耐性関連変異は、*in vitro*でDCVに対する低～中等度の耐性が確認されたが、これらの耐性変異発現のみでは、ウイルス学的無効を十分に説明できなかった。
- DCV/ASV投与例でブレイクスルー又はリラプスが認められた12例のうち、10例でNS5A-L31F/I/M/V、NS5A-Y93H及びNS3-D168E/H/V/Yが検出され、残る2例のうち1例ではNS5A耐性関連変異(L31V-Y93H)のみ検出され、NS3耐性関連変異は認められなかった。他の1例においては、NS3-D168Eが検出されたが、DCVに対する耐性関連変異は検出されなかった。

## 結論

- DCV 3DAA FDCの1日2回12週間投与にランダム化された未治療例のジェノタイプ1bのC型慢性肝炎被験者におけるSVR12達成割合は95.9%であり、閾値を有意に上回ったことから、本試験の主要目的が達成された。
- ジェノタイプ1bの未治療例におけるSVR12達成割合は、DCV 3DAA群でDCV/ASV群よりも数値的に高かった。
- DCV 3DAA投与を3週間超えて受けたジェノタイプ1bの被験者は、全員がSVR12を達成した。DCV 3DAA投与時の有効性には、ベースラインのNS5A耐性関連変異による影響は認められなかった。
- ジェノタイプ1bの未治療例でDCV/ASV投与を受けた被験者では、ベースラインNS5A-Y93HはSVR12を低下させた。
- 全体として、ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎被験者及びC型代償性肝硬変被験者におけるDCV 3DAAの忍容性は良好であったが、発熱、好酸球増加症及び高ビリルビン血症は、DCV 3DAA投与例の方が高い頻度で報告された。
- DCV 3DAA投与を受けた被験者における重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3又は4の有害事象などの主な安全性イベントの多くは肝胆道系に関連していた。
  - ALT増加を伴わない高ビリルビン血症は、DCV 3DAAを投与した被験者の方がDCV/ASVを投与した被験者に比べて発現頻度が高かった。
  - 未治療例において、ALT値異常及びAST値異常の全体としての発現頻度は、DCV 3DAAを投与した被験者とDCV/ASVを投与した被験者で同程度であったが、ALT及びASTのGrade 3～4の臨床検査値異常は、DCV 3DAAを投与した被験者の方が数値的に高い頻度で報告され、これらの事象が発現するまでの期間も短かった。

APPENDIX 1 治験薬投与中に認められたすべての有害事象（AI443117 試験、治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 109 (73.2)           | 63 (84.0)       | 54 (84.4)                | 166 (76.5)                                 |
| 臨床検査                                         | 49 (32.9)            | 28 (37.3)       | 18 (28.1)                | 69 (31.8)                                  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 40 (26.8)            | 20 (26.7)       | 8 (12.5)                 | 50 (23.0)                                  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 33 (22.1)            | 18 (24.0)       | 8 (12.5)                 | 42 (19.4)                                  |
| 血中アルブミン減少                                    | 6 ( 4.0)             | 0               | 0                        | 6 ( 2.8)                                   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加                           | 5 ( 3.4)             | 2 ( 2.7)        | 1 ( 1.6)                 | 6 ( 2.8)                                   |
| 血中クレアチニン増加                                   | 3 ( 2.0)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| C-反応性蛋白増加                                    | 4 ( 2.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 血中アルカリホスファターゼ増加                              | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 血中リン減少                                       | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 血中尿酸増加                                       | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| リパーゼ増加                                       | 1 ( 0.7)             | 4 ( 5.3)        | 3 ( 4.7)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                             | 2 ( 1.3)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| プロトロンビン量減少                                   | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 抱合ビリルビン増加                                    | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中非抱合ビリルビン増加                                 | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中カルシウム減少                                    | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中コリンエステラーゼ減少                                | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中カリウム減少                                     | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血圧上昇                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加                                | 0                    | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 国際標準比増加                                      | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 便潜血陽性                                        | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 尿量減少                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中コレステロール増加                                  | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 血中乳酸脱水素酵素増加                                  | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 血中カリウム増加                                     | 0                    | 2 ( 2.7)        | 0                        | 0                                          |
| ヘリコバクター検査陽性                                  | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 胃腸障害                                         | 43 (28.9)            | 30 (40.0)       | 23 (35.9)                | 67 (30.9)                                  |
| 下痢                                           | 12 ( 8.1)            | 10 (13.3)       | 7 (10.9)                 | 19 ( 8.8)                                  |
| 上腹部痛                                         | 7 ( 4.7)             | 1 ( 1.3)        | 4 ( 6.3)                 | 11 ( 5.1)                                  |
| 悪心                                           | 7 ( 4.7)             | 6 ( 8.0)        | 4 ( 6.3)                 | 11 ( 5.1)                                  |
| 便秘                                           | 6 ( 4.0)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 8 ( 3.7)                                   |
| 嘔吐                                           | 6 ( 4.0)             | 2 ( 2.7)        | 1 ( 1.6)                 | 7 ( 3.2)                                   |
| 消化不良                                         | 3 ( 2.0)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 口内炎                                          | 3 ( 2.0)             | 6 ( 8.0)        | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 腹部不快感                                        | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 軟便                                           | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 腹痛                                           | 1 ( 0.7)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 腹部膨満                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 腹水                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 齦歯                                           | 0                    | 0               | 2 ( 3.1)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 胃炎                                           | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 腹部圧痛                                         | 0                    | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| アフタ性口内炎                                      | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 口唇炎                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 慢性胃炎                                         | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 十二指腸潰瘍                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 小腸炎                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 心窩部不快感                                       | 1 ( 0.7)             | 2 ( 2.7)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 胃障害                                          | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 胃静脈瘤出血                                       | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| イレウス                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 口の錯感覚                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 口内乾燥                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 穿孔性十二指腸潰瘍                                    | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 痔核                                           | 0                    | 2 ( 2.7)        | 0                        | 0                                          |
| 歯の脱落                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 45 (30.2)            | 11 (14.7)       | 17 (26.6)                | 63 (29.0)                                  |
| 発熱                                           | 29 (19.5)            | 10 (13.3)       | 14 (21.9)                | 44 (20.3)                                  |
| 倦怠感                                          | 10 ( 6.7)            | 3 ( 4.0)        | 4 ( 6.3)                 | 14 ( 6.5)                                  |
| 疲労                                           | 6 ( 4.0)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 6 ( 2.8)                                   |
| 悪寒                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 異常感                                          | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 浮腫                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 末梢性浮腫                                        | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 口渇                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 適用部位発疹                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 胸痛                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 硬結                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| インフルエンザ様疾患                                   | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 注射部位硬結                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 40 (26.8)            | 12 (16.0)       | 15 (23.4)                | 56 (25.8)                                  |
| 好酸球増加症                                       | 28 (18.8)            | 8 (10.7)        | 8 (12.5)                 | 37 (17.1)                                  |
| リンパ球減少症                                      | 9 ( 6.0)             | 3 ( 4.0)        | 4 ( 6.3)                 | 14 ( 6.5)                                  |
| 貧血                                           | 5 ( 3.4)             | 0               | 3 ( 4.7)                 | 8 ( 3.7)                                   |
| 血小板減少症                                       | 5 ( 3.4)             | 1 ( 1.3)        | 3 ( 4.7)                 | 8 ( 3.7)                                   |
| 好中球減少症                                       | 3 ( 2.0)             | 0               | 2 ( 3.1)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 白血球増加症                                       | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 播種性血管内凝固                                     | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 鉄欠乏性貧血                                       | 0                    | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 白血球減少症                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 好中球増加症                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 23 (15.4)            | 12 (16.0)       | 17 (26.6)                | 41 (18.9)                                  |
| そう痒症                                         | 7 ( 4.7)             | 2 ( 2.7)        | 7 (10.9)                 | 14 ( 6.5)                                  |
| 発疹                                           | 7 ( 4.7)             | 6 ( 8.0)        | 4 ( 6.3)                 | 11 ( 5.1)                                  |
| 湿疹                                           | 3 ( 2.0)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 紅斑                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 多形紅斑                                         | 2 ( 1.3)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 汗疹                                           | 0                    | 0               | 2 ( 3.1)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 斑状皮疹                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| ざ瘡                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 円形脱毛症                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 接触性皮膚炎                                       | 0                    | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 皮膚疼痛                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 丘疹性皮疹                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 皮膚不快感                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 蕁麻疹                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 皮膚嚢腫                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| ざ瘡様皮膚炎                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 皮膚乾燥                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 異汗性湿疹                                        | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 結節性紅斑                                        | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 感染症および寄生虫症                                   | 24 (16.1)            | 23 (30.7)       | 16 (25.0)                | 40 (18.4)                                  |
| 鼻咽頭炎                                         | 11 ( 7.4)            | 15 (20.0)       | 10 (15.6)                | 21 ( 9.7)                                  |
| 咽頭炎                                          | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 胃腸炎                                          | 3 ( 2.0)             | 2 ( 2.7)        | 0                        | 3 ( 1.4)                                   |
| 上気道感染                                        | 0                    | 0               | 3 ( 4.7)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 歯肉炎                                          | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 麦粒腫                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 歯周炎                                          | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 腎盂腎炎                                         | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 気管支炎                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 膀胱炎                                          | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 口腔ヘルペス                                       | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 爪囲炎                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 鼻炎                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 敗血症                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 細菌性結膜炎                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 带状疱疹                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 外耳炎                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 中耳炎                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 肝胆道系障害                                       | 24 (16.1)            | 8 (10.7)        | 10 (15.6)                | 35 (16.1)                                  |
| 高ビリルビン血症                                     | 22 (14.8)            | 5 ( 6.7)        | 9 (14.1)                 | 32 (14.7)                                  |
| 胆嚢障害                                         | 4 ( 2.7)             | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 6 ( 2.8)                                   |
| 胆嚢炎                                          | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 胆石症                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 肝腫大                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 胆管結石                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 胆嚢ポリープ                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 神経系障害                                        | 17 (11.4)            | 8 (10.7)        | 11 (17.2)                | 29 (13.4)                                  |
| 頭痛                                           | 13 ( 8.7)            | 7 ( 9.3)        | 10 (15.6)                | 24 (11.1)                                  |
| 失神寸前の状態                                      | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 傾眠                                           | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 浮動性めまい                                       | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 体位性めまい                                       | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 片頭痛                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 坐骨神経痛                                        | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 20 (13.4)            | 13 (17.3)       | 5 ( 7.8)                 | 25 (11.5)                                  |
| 筋肉痛                                          | 7 ( 4.7)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 9 ( 4.1)                                   |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 関節痛                                          | 4 ( 2.7)             | 1 ( 1.3)        | 3 ( 4.7)                 | 7 ( 3.2)                                   |
| 背部痛                                          | 3 ( 2.0)             | 4 ( 5.3)        | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 四肢痛                                          | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 1 ( 1.6)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 筋痙縮                                          | 1 ( 0.7)             | 2 ( 2.7)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 筋力低下                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 筋骨格痛                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 筋骨格硬直                                        | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 頸部痛                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 変形性関節症                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 足底筋膜炎                                        | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 変形性脊椎症                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 腱炎                                           | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 腱鞘炎                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 代謝および栄養障害                                    | 10 ( 6.7)            | 2 ( 2.7)        | 6 ( 9.4)                 | 16 ( 7.4)                                  |
| 食欲減退                                         | 9 ( 6.0)             | 2 ( 2.7)        | 5 ( 7.8)                 | 14 ( 6.5)                                  |
| 脱水                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 低血糖症                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 8 ( 5.4)             | 6 ( 8.0)        | 7 (10.9)                 | 15 ( 6.9)                                  |
| 咳嗽                                           | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 3 ( 4.7)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 口腔咽頭痛                                        | 2 ( 1.3)             | 3 ( 4.0)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 胸水                                           | 3 ( 2.0)             | 0               | 0                        | 3 ( 1.4)                                   |
| 口腔咽頭不快感                                      | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 咽頭紅斑                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 咽頭狭窄                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 肺腫瘍                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 扁桃肥大                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 湿性咳嗽                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 扁桃障害                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 7 ( 4.7)             | 2 ( 2.7)        | 3 ( 4.7)                 | 10 ( 4.6)                                  |
| 節足動物咬傷                                       | 3 ( 2.0)             | 0               | 2 ( 3.1)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 動物咬傷                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 節足動物刺傷                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 骨折                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 熱中症                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| サンバーン                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 靱帯捻挫                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 過量投与                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 精神障害                                         | 3 ( 2.0)             | 2 ( 2.7)        | 4 ( 6.3)                 | 7 ( 3.2)                                   |
| 不眠症                                          | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 抑うつ気分                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| うつ病                                          | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 気分変調性障害                                      | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 耳および迷路障害                                     | 4 ( 2.7)             | 2 ( 2.7)        | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 回転性めまい                                       | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 耳痛                                           | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 突発難聴                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 頭位性回転性めまい                                    | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 難聴                                           | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 眼障害                                          | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 3 ( 4.7)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| アレルギー性結膜炎                                    | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 眼瞼炎                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 眼瞼浮腫                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 硝子体浮遊物                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 眼精疲労                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 眼そう痒症                                        | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |



| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 腎および尿路障害                                     | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 頻尿                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 排尿困難                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 蛋白尿                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血管障害                                         | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 高血圧                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| ほてり                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 低血圧                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血栓後症候群                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 心臓障害                                         | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 心房細動                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 動悸                                           | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 洞不全症候群                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 生殖系および乳房障害                                   | 1 ( 0.7)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 性器出血                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 閉経期症状                                        | 0                    | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 乳房不快感                                        | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 免疫系障害                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 節足動物刺傷アレルギー                                  | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 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）               | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 前立腺癌                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |

MedDRA Version: 17.1

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443117\tables\rt-ae-14-v01.sas

11MAY2015 10:09

APPENDIX 2 治験薬投与中に認められた治験薬と関連のあるすべての有害事象（AI443117 試験、治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 84 (56.4)            | 39 (52.0)       | 37 (57.8)                | 123 (56.7)                                 |
| 臨床検査                                         | 46 (30.9)            | 24 (32.0)       | 17 (26.6)                | 65 (30.0)                                  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 40 (26.8)            | 19 (25.3)       | 8 (12.5)                 | 50 (23.0)                                  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 33 (22.1)            | 18 (24.0)       | 8 (12.5)                 | 42 (19.4)                                  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加                           | 5 ( 3.4)             | 2 ( 2.7)        | 1 ( 1.6)                 | 6 ( 2.8)                                   |
| 血中アルブミン減少                                    | 5 ( 3.4)             | 0               | 0                        | 5 ( 2.3)                                   |
| 血中クレアチニン増加                                   | 3 ( 2.0)             | 0               | 2 ( 3.1)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| C-反応性蛋白増加                                    | 4 ( 2.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 血中アルカリホスファターゼ増加                              | 2 ( 1.3)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 血中尿酸増加                                       | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| リパーゼ増加                                       | 1 ( 0.7)             | 4 ( 5.3)        | 2 ( 3.1)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 血中リン減少                                       | 0                    | 0               | 2 ( 3.1)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| プロトロンビン量減少                                   | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 抱合ビリルビン増加                                    | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中非抱合ビリルビン増加                                 | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中カルシウム減少                                    | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中コリンエステラーゼ減少                                | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                             | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中カリウム減少                                     | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 国際標準比増加                                      | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 血中コレステロール増加                                  | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 血中乳酸脱水素酵素増加                                  | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 血中カリウム増加                                     | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 38 (25.5)            | 10 (13.3)       | 13 (20.3)                | 52 (24.0)                                  |
| 好酸球増加症                                       | 28 (18.8)            | 8 (10.7)        | 8 (12.5)                 | 37 (17.1)                                  |
| リンパ球減少症                                      | 8 ( 5.4)             | 1 ( 1.3)        | 4 ( 6.3)                 | 13 ( 6.0)                                  |
| 血小板減少症                                       | 4 ( 2.7)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 6 ( 2.8)                                   |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 貧血                                           | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 好中球減少症                                       | 2 ( 1.3)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 白血球増加症                                       | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 白血球減少症                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 好中球増加症                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 33 (22.1)            | 8 (10.7)        | 14 (21.9)                | 48 (22.1)                                  |
| 発熱                                           | 24 (16.1)            | 6 ( 8.0)        | 11 (17.2)                | 36 (16.6)                                  |
| 倦怠感                                          | 10 ( 6.7)            | 2 ( 2.7)        | 3 ( 4.7)                 | 13 ( 6.0)                                  |
| 疲労                                           | 5 ( 3.4)             | 1 ( 1.3)        | 0                        | 5 ( 2.3)                                   |
| 悪寒                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| インフルエンザ様疾患                                   | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 口渇                                           | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 胃腸障害                                         | 24 (16.1)            | 14 (18.7)       | 12 (18.8)                | 37 (17.1)                                  |
| 下痢                                           | 8 ( 5.4)             | 8 (10.7)        | 3 ( 4.7)                 | 11 ( 5.1)                                  |
| 上腹部痛                                         | 3 ( 2.0)             | 1 ( 1.3)        | 4 ( 6.3)                 | 7 ( 3.2)                                   |
| 悪心                                           | 4 ( 2.7)             | 2 ( 2.7)        | 2 ( 3.1)                 | 6 ( 2.8)                                   |
| 便秘                                           | 4 ( 2.7)             | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 嘔吐                                           | 4 ( 2.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 腹部不快感                                        | 2 ( 1.3)             | 1 ( 1.3)        | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 消化不良                                         | 2 ( 1.3)             | 0               | 2 ( 3.1)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 軟便                                           | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 腹水                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 口内炎                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 腹痛                                           | 0                    | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 腹部圧痛                                         | 0                    | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 心窩部不快感                                       | 1 ( 0.7)             | 2 ( 2.7)        | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 口の錯感覚                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| アフタ性口内炎                                      | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 口唇炎                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 穿孔性十二指腸潰瘍                                    | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 胃炎                                           | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 肝胆道系障害                                       | 23 (15.4)            | 7 ( 9.3)        | 10 (15.6)                | 34 (15.7)                                  |
| 高ビリルビン血症                                     | 22 (14.8)            | 5 ( 6.7)        | 9 (14.1)                 | 32 (14.7)                                  |
| 胆嚢障害                                         | 3 ( 2.0)             | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 胆嚢炎                                          | 3 ( 2.0)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 胆石症                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 肝腫大                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 17 (11.4)            | 5 ( 6.7)        | 12 (18.8)                | 29 (13.4)                                  |
| そう痒症                                         | 6 ( 4.0)             | 2 ( 2.7)        | 5 ( 7.8)                 | 11 ( 5.1)                                  |
| 発疹                                           | 6 ( 4.0)             | 3 ( 4.0)        | 4 ( 6.3)                 | 10 ( 4.6)                                  |
| 多形紅斑                                         | 2 ( 1.3)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 3 ( 1.4)                                   |
| 湿疹                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 紅斑                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 皮膚疼痛                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 斑状皮疹                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 丘疹性皮疹                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 皮膚不快感                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 蕁麻疹                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| ざ瘡様皮膚炎                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 神経系障害                                        | 9 ( 6.0)             | 6 ( 8.0)        | 8 (12.5)                 | 18 ( 8.3)                                  |
| 頭痛                                           | 9 ( 6.0)             | 5 ( 6.7)        | 7 (10.9)                 | 17 ( 7.8)                                  |
| 体位性めまい                                       | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 片頭痛                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 傾眠                                           | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 浮動性めまい                                       | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 代謝および栄養障害                                    | 8 ( 5.4)             | 2 ( 2.7)        | 5 ( 7.8)                 | 13 ( 6.0)                                  |
| 食欲減退                                         | 8 ( 5.4)             | 2 ( 2.7)        | 4 ( 6.3)                 | 12 ( 5.5)                                  |
| 低血糖症                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 8 ( 5.4)             | 1 ( 1.3)        | 3 ( 4.7)                 | 11 ( 5.1)                                  |
| 関節痛                                          | 4 ( 2.7)             | 0               | 3 ( 4.7)                 | 7 ( 3.2)                                   |
| 筋肉痛                                          | 4 ( 2.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 5 ( 2.3)                                   |
| 筋力低下                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 四肢痛                                          | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 感染症および寄生虫症                                   | 3 ( 2.0)             | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 咽頭炎                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 口腔ヘルペス                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 爪囲炎                                          | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 鼻炎                                           | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 鼻咽頭炎                                         | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 精神障害                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 3 ( 4.7)                 | 4 ( 1.8)                                   |
| 不眠症                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 1 ( 1.6)                 | 2 ( 0.9)                                   |
| 抑うつ気分                                        | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 気分変調性障害                                      | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 4 ( 2.7)             | 0               | 0                        | 4 ( 1.8)                                   |
| 胸水                                           | 2 ( 1.3)             | 0               | 0                        | 2 ( 0.9)                                   |
| 口腔咽頭不快感                                      | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 咽頭紅斑                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 心臓障害                                         | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 動悸                                           | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 耳および迷路障害                                     | 0                    | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |

| SYSTEM ORGAN CLASS (%)<br>PREFERRED TERM (%) | NAIVE GT-1B          |                 | IFN EXPERIENCED<br>GT-1B | NAIVE AND IFN<br>EXPERIENCED<br>GT-1A, -1B |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=149 | DCV/ASV<br>N=75 | DCV/ASV/325<br>N=64      | DCV/ASV/325<br>N=217                       |
| 耳痛                                           | 0                    | 0               | 1 ( 1.6)                 | 1 ( 0.5)                                   |
| 難聴                                           | 0                    | 1 ( 1.3)        | 0                        | 0                                          |
| 眼障害                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 硝子体浮遊物                                       | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 血管障害                                         | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |
| 低血圧                                          | 1 ( 0.7)             | 0               | 0                        | 1 ( 0.5)                                   |

-----  
MedDRA Version: 17.1

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443117\tables\rt-ae-rel-v01.sas

11MAY2015 10:10

### APPENDIX 3 治験薬投与中に重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

**Subject Identifier:** AI443117-1-158

**Protocol:** AI443117

**Event:**胆管結石 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 14)

\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* TBILI GRADE 3 OR 4: GRADE 3 DAY(14) to DAY(15) GRADE 4 DAY(15) to DAY(16) GRADE 3 DAY(16) to DAY(20)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death<br><input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> Other significant medical event |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 77 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; GASTROINTESTINAL: CHRONIC GASTROENTERITIS, ILEUS OF SIGMOID COLON (SUGERY); HEPATOBILIARY: ANENOMYOMATOSIS OF THE GALLBLADDER, GALLBLADDER STONE, INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASM; MUSCULOSKELETAL: OSTEOPOROSIS; PSYCHIATRIC: ANXIETY NEUROSIS, INSOMNIA; ALCOHOL USE: 500ML BEER PER DAY FROM 20YEARS OLD TO 30YEARS OLD.

**Prior and Concomitant Medication(s):** PROBIOTIC; TRIAZOLAM; AMLODIPINE; ETIZOLAM; CARBAZOCHROME; ELECTROLYTE SOLUTION; LOXOPROFEN; NAFAMOSTAT; TRANEXAMIC ACID; FAMOTIDINE; GLUCOSE; CEFTRIAZONE; PARENTERAL NUTRITION; RABEPRAZOLE; LEVOFLOXACIN

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-1-158 は 77 歳の女性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、慢性胃腸炎、S 状結腸イレウス、胆嚢腺筋症、胆嚢結石、膵管内乳頭粘液性腫瘍及びアルコール摂取（20～30 歳に 1 日ビール 500 mL）があった。ベースライン（Day 1）の臨床検査値は HCV RNA 9610221 IU/mL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）50 U/L（Grade 1、基準値：NA～30 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）55 U/L（Grade 1、基準値：NA～30 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）34 U/L（基準値：NA～50 U/L）、総ビリルビン 13.7 μmol/L（基準値：NA～20.5 μmol/L）、直接ビリルビン 3.4 μmol/L（基準値：NA～5.1 μmol/L）、国際標準化比（INR）1.22（基準値：NA～1.15）及びアルブミン 39 g/L（基準値：40～52 g/L）であった。また、アルカリホスファターゼのベースライン値は 162 U/L（基準値：NA～338 U/L）で、ベースライン及び試験期間をとって正常であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV）100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）プラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 12、Grade 1 の発熱（体温 37°C）が発現した<sup>1</sup>。Day 13、Grade 1 の腹痛が発現した。同日（Day 13）、発熱及び腹痛の事象は介入なしで回復した。

Day 14、被験者は発熱（体温 37.9°C）及び腹痛を訴え、来院した<sup>1</sup>。同日（Day 14）、総ビリルビンが 88.9 μmol/L（Grade 3）に増加した。腹部超音波検査の結果、12.3 mm の胆嚢結石による閉塞のほか、総胆管、胆嚢管及び肝内胆管の拡張、胆嚢腺筋症並びに胆嚢ポリープが認められた。同日（Day 14）、被験者は重篤な有害事象の Grade 3 の胆管結石と診断され、入院した<sup>1</sup>。同日（Day 14）、内視鏡的総胆管結石除去及び内視鏡的総胆管括約筋切開が行われた。同日（Day 14）、カルバゾクロム、電解質溶液、

ナファモスタット、ロキソプロフェン及びトラネキサム酸が投与され、セフトリアキソン、非経口栄養、グルコース及びファモチジンによる治療が開始された。胆管結石の事象のため治験薬投与は中止され、DCV/ASVの実薬及びDCV/ASV/BCVのプラセボの最終投与日はDay 13であった。同日（Day 14）、ALT（113 U/L、Grade 2）、AST（144 U/L、Grade 2）、GGT（132 U/L、Grade 2）、直接ビリルビン（58.1 µmol/L）及びINR（1.23）の増加並びにアルブミン（36 g/L）の減少が認められた。

Day 15、総ビリルビン及び直接ビリルビンは更にそれぞれ106 µmol/L（Grade 4）及び68.4 µmol/Lに増加した。治験責任医師等はGrade 3のリンパ球減少症（リンパ球比率0.031、基準値：0.26～0.46）を非重篤の事象として報告した。同日（Day 15）、ALT（74 U/L、Grade 1）、AST（65 U/L、Grade 1）、GGT（107 U/L、Grade 1）及びアルブミン（31 g/L）は減少し、INR（1.46）は増加した。同日（Day 15）にラベプラゾールの投与が開始され、同日（Day 15）までグルコース及びファモチジンの投与が継続された。

Day 16、総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ83.8 µmol/L（Grade 3）及び56.4 µmol/Lに減少した。同日（Day 16）、ALTは更に57 U/L（Grade 1）に減少し、ASTは47 U/L（Grade 1）へ、GGTは104 U/Lに減少した。治験責任医師等はGrade 4の血中リン減少（0.58 µmol/L、基準値：0.81～1.42 µmol/L）を非重篤の事象として報告した。同日（Day 16）にレボフロキサシンの投与が開始され、同日（Day 16）までセフトリアキソン及び非経口栄養による治療が継続された。

Day 20、総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ23.9 µmol/L（Grade 1）及び13.7 µmol/Lに減少した。同日（Day 20）、GGTは84 U/L（Grade 1）に減少した。血中リン減少（1.00 µmol/L）及びリンパ球減少症（リンパ球比率0.311）の事象はDay 20に回復したと報告された。ラベプラゾールの投与はDay 20まで、レボフロキサシンの投与はDay 21まで継続された。Day 21、被験者は退院した<sup>1</sup>。

Day 43、総ビリルビンは17.1 µmol/Lであった。同日（Day 43）、胆管結石の事象は回復した。被験者はSVR 12を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、発熱、腹痛及び胆管結石の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMSからの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：総胆管結石は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>1</sup>。

BMSの因果関係の評価：総胆管結石は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>1</sup>

#### AI443117-1-158 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP      | AST              | GGT                | TBILI                  | DBILI      | ALT              |
|--------|----------|------------------|--------------------|------------------------|------------|------------------|
| Units  | U/L      | U/L              | U/L                | umol/L                 | umol/L     | U/L              |
| Range  | - 338    | - 30             | - 50               | - 20.5                 | - 5.1      | - 30             |
| Day-37 | 181      | 48               | 20                 | 10.3                   | 3.4        | 42               |
| Day1   | 162      | 55               | 34                 | 13.7                   | 3.4        | 50               |
| Day8   | 141      | 58               | 28                 | 22.2                   | 6.8        | 37               |
| Day14  | 314, 270 | 144, 92, 92, 144 | 132, 110, 110, 132 | 85.5, 88.9, 88.9, 85.5 | 51.3, 58.1 | 113, 87, 87, 113 |
| Day15  | 248      | 65, 65           | 107, 107           | 106, 106               | 68.4       | 74, 74           |
| Day16  | 241      | 47, 47           | 104, 104           | 83.8, 83.8             | 56.4       | 57, 57           |
| Day20  | 212      | 23, 23           | 84, 84             | 23.9, 23.9             | 13.7       | 22, 22           |
| Day43  | 162      | 28, 28           | 35, 35             | 17.1, 17.1             | 6.8        | 18, 18           |



Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-37 | 1.16     |
| Day1   | 1.22     |
| Day8   | 1.17     |
| Day14  | 1.23     |
| Day15  | 1.46     |
| Day16  | 1.28     |
| Day20  | 1.28     |
| Day43  | 1.21     |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 52 |
| Day-37 | 41      |
| Day1   | 39      |
| Day8   | 41      |
| Day14  | 36      |
| Day15  | 31      |
| Day16  | 31      |
| Day20  | 30      |
| Day43  | 38      |

CBC

|        | PMNB     | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB        | LYMPH     | EOS      |
|--------|----------|----------------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|----------|
| Units  | fraction | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L  | vol         | g/L       | fraction  | fraction |
| Range  | .4 - .69 | 138 - 309            | 3 - 7.8               | .321 - .427 | 106 - 144 | .26 - .46 | 0 - .05  |
| Day-37 | .68      | 97                   | 3.2                   | .347        | 122       | .23       | .02      |
| Day1   | .56      | 102                  | 3.3                   | .352        | 123       | .34       | .04      |
| Day8   | .6       | 140                  | 4.1                   | .346        | 124       | .33       | 0        |
| Day14  | .9       | 101, 82              | 8.5, 9.9,<br>9.9, 8.5 | .323, .292  | 115, 104  | .06       | 0        |

|       |      |     |          |      |     |      |      |
|-------|------|-----|----------|------|-----|------|------|
| Day15 | .921 | 100 | 9.6, 9.6 | .313 | 110 | .031 | .001 |
| Day16 | .826 | 112 | 5.6, 5.6 | .322 | 116 | .107 | .004 |
| Day20 | .592 | 117 | 3.3, 3.3 | .307 | 108 | .311 | .006 |
| Day43 | .63  | 111 | 3.3, 3.3 | .348 | 118 | .32  | .01  |

#### AI443117-1-158 Labs in US Units

##### LFT

|        | ALP      | AST                 | GGT                   | TBILI          | DBILI  | ALT                 |
|--------|----------|---------------------|-----------------------|----------------|--------|---------------------|
| Units  | U/L      | U/L                 | U/L                   | mg/dL          | mg/dL  | U/L                 |
| Range  | - 338    | - 30                | - 50                  | - 1.2          | - .3   | - 30                |
| Day-37 | 181      | 48                  | 20                    | .6             | .2     | 42                  |
| Day1   | 162      | 55                  | 34                    | .8             | .2     | 50                  |
| Day8   | 141      | 58                  | 28                    | 1.3            | .4     | 37                  |
| Day14  | 314, 270 | 144, 92, 92,<br>144 | 132, 110,<br>110, 132 | 5, 5.2, 5.2, 5 | 3, 3.4 | 113, 87, 87,<br>113 |
| Day15  | 248      | 65, 65              | 107, 107              | 6.2, 6.2       | 4      | 74, 74              |
| Day16  | 241      | 47, 47              | 104, 104              | 4.9, 4.9       | 3.3    | 57, 57              |
| Day20  | 212      | 23, 23              | 84, 84                | 1.4, 1.4       | .8     | 22, 22              |
| Day43  | 162      | 28, 28              | 35, 35                | 1, 1           | .4     | 18, 18              |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-37 | 1.16     |
| Day1   | 1.22     |
| Day8   | 1.17     |
| Day14  | 1.23     |
| Day15  | 1.46     |
| Day16  | 1.28     |
| Day20  | 1.28     |
| Day43  | 1.21     |

##### Blood chemistry

|       | ALB  |
|-------|------|
| Units | g/dL |

|        |         |
|--------|---------|
| Range  | 4 - 5.2 |
| Day-37 | 4.1     |
| Day1   | 3.9     |
| Day8   | 4.1     |
| Day14  | 3.6     |
| Day15  | 3.1     |
| Day16  | 3.1     |
| Day20  | 3       |
| Day43  | 3.8     |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB          | LYMPH   | EOS   |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|-------------|-------------|---------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL        | %       | %     |
| Range  | 40 - 69 | 138 - 309            | 3 - 7.8               | 32.1 - 42.7 | 10.6 - 14.4 | 26 - 46 | 0 - 5 |
| Day-37 | 68      | 97                   | 3.2                   | 34.7        | 12.2        | 23      | 2     |
| Day1   | 56      | 102                  | 3.3                   | 35.2        | 12.3        | 34      | 4     |
| Day8   | 60      | 140                  | 4.1                   | 34.6        | 12.4        | 33      | 0     |
| Day14  | 90      | 101, 82              | 8.5, 9.9,<br>9.9, 8.5 | 32.3, 29.2  | 11.5, 10.4  | 6       | 0     |
| Day15  | 92.1    | 100                  | 9.6, 9.6              | 31.3        | 11          | 3.1     | .1    |
| Day16  | 82.6    | 112                  | 5.6, 5.6              | 32.2        | 11.6        | 10.7    | .4    |
| Day20  | 59.2    | 117                  | 3.3, 3.3              | 30.7        | 10.8        | 31.1    | .6    |
| Day43  | 63      | 111                  | 3.3, 3.3              | 34.8        | 11.8        | 32      | 1     |

**Subject Identifier:** AI443117-1-194

**Protocol:** AI443117

**Event:**胆嚢障害 (MILD / GRADE I INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 13); 高ビリルビン血症 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 13); 国際標準比増加 (MILD / GRADE I INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 13); 発熱 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 13); 肝腫大 (MILD / GRADE I INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15)  
\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* TBLI GRADE 3 OR 4: GRADE 3 DAY(15) to DAY(18)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death<br><input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> Other significant medical event |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Study Medication/Dose:** Open-label DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** EXPR Open-label GT-1A/1B  
DCV/ASV/325

**Age:** 64 YEARS

**Gender:** MALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No, IFN EXPERIENCED: YES (Relapser)

**General Medical History:** RESPIRATORY: EMPHYSEMA; GASTROINTESTINAL: DUODENAL ULCER; NEUROLOGIC: PERIPHERAL NERVE DISORDER; PSYCHIATRIC: INSOMNIA; ALCOHOL USE: 500ML BEER PER WEEK FROM 20 YEARS OLD TO 58 YEARS OLD; TOBACCO USE: 15 CIGARETTES PER DAY FROM 20 YEARS OLD TO 30 YEARS OLD

**Prior and Concomitant Medication(s):** INTERFERON ALFA 2B; RIBAVIRIN; ROXATIDINE; CYANOCOBALAMIN; CLONAZEPAM; BROTILOLAM; ACETYLSALICYLIC ACID; LOXOPROFEN; CEFTRIAXONE; PARENTERAL NUTRITION; ZOLPIDEM

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-1-194 は 64 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療の再燃例であった。関連する病歴として、十二指腸潰瘍、タバコ使用 (20~30 歳に 1 日 15 本) 及びアルコール摂取 (20~58 歳に週 500 mL) があった。ベースライン (Day 1) の臨床検査の結果は HCV RNA 2811453 IU/mL、総ビリルビン 10.3  $\mu$ mol/L (基準値 : NA~20.5  $\mu$ mol/L)、直接ビリルビン 1.7  $\mu$ mol/L (基準値 : NA~5.1  $\mu$ mol/L)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 44 U/L (Grade 1、基準値 : NA~30 U/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 39 U/L (Grade 1、基準値 : NA~30 U/L)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 27 U/L (基準値 : NA~50 U/L)、国際標準化比 (INR) 1.14 (基準値 : NA~1.15) 及びアルブミン 45 g/L (基準値 : 40~52 g/L) であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル (DCV) 30 mg/アスナプレビル (ASV) 200 mg/beclabuvir (BCV) 75 mg 配合錠 1 日 2 回の非盲検下での投与を開始した。

Day 9、非重篤の有害事象の Grade 3 の発熱が発現した。同日 (Day 9)、アセチルサリチル酸及びロキソプロフェンの投与が開始された。

Day 13、体温上昇 (39.9°C) のため被験者は来院した<sup>2</sup>。同日 (Day 13) の臨床検査の結果は総ビリルビン 25.7  $\mu$ mol/L (Grade 1)、直接ビリルビン 12  $\mu$ mol/L、GGT 113 U/L (Grade 1)、C-反応性蛋白 (CRP) 52 mg/L (ベースライン値 : NA、基準値 : 0~3 mg/L)、クレアチニン 99  $\mu$ mol/L (ベースライン値 : 72  $\mu$ mol/L、基準値 : 0~88  $\mu$ mol/L)、INR 1.6 及びリン酸塩 0.61 mmol/L [ベースライン値 (Day -28) : 1.2 mmol/L、基準値 : 0.81~1.42 mmol/L] であった。同日 (Day 13)、血液培養の結果は陰性であり、腹部超音波検査では胆嚢の腫大及び拡張並びに胆嚢全体から胆嚢管にかけての胆嚢壁肥厚が認められ、胸部 X 線検査の結果は正常であった。同日 (Day 13)、治験責任医師等は Grade 1 の血中クレアチニン増加

及び Grade 3 の血中リン減少を非重篤の有害事象として報告し、発熱を重篤な有害事象として報告した。また、同日 (Day 13) に重篤な有害事象の Grade 1 の胆嚢障害、Grade 3 の高ビリルビン血症、Grade 1 の INR 増加が発現し、被験者は入院した<sup>2</sup>。同日 (Day 13)、アセチルサリチル酸の投与は中止され、セフトリアキソン及び非経口栄養による治療が開始された。

Day 14、クレアチニン増加の事象は回復し、クレアチニンは  $80 \mu\text{mol/L}$  となった。ロキソプロフェンは Day 14 まで投与された。

Day 15、臨床検査の結果、総ビリルビンが  $59.9 \mu\text{mol/L}$  (Grade 2) であった。腹部コンピュータ断層撮影法 (CT) の結果、肝腫大、胆嚢壁肥厚、軽度の胆管壁肥厚及び少量の腹水が認められ、胆嚢結石は見られなかった。同日 (Day 15)、被験者は重篤な有害事象の Grade 1 の肝腫大と診断された。同日 (Day 15)、治験責任医師等は Grade 2 の好酸球増加症 ( $1.5621 \times 10^9 \text{ c/L}$ ) を非重篤の事象として報告した。

Day 16、ロキソプロフェンが再度投与された。発熱、INR 増加、高ビリルビン血症及び胆嚢障害の事象のため治験薬投与は中止され、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与日は Day 15 であった。

Day 17、リン減少の事象は回復し、リン濃度は  $0.81 \text{ mmol/L}$  となった。

Day 18、総ビリルビンは  $41 \mu\text{mol/L}$  (Grade 2) へ減少した。同日 (Day 18)、Grade 2 の好酸球増加症の事象は Grade 3 ( $6.0680 \times 10^9 \text{ c/L}$ ) に悪化した。Day 19 までセフトリアキソン及び非経口栄養による治療は継続された。

Day 20、ロキソプロフェンが投与された。発熱 (体温  $37.6^\circ\text{C}$ ) 及び INR 増加の事象は回復したと判断され、INR は 1.15 となった。

Day 24、総ビリルビンは  $27.4 \mu\text{mol/L}$  (Grade 1) に改善し、被験者は退院した<sup>2</sup>。

Day 27、体温が  $37 \sim 37.5^\circ\text{C}$  であったため、ロキソプロフェンが投与された。

Day 30、体温が  $37 \sim 37.5^\circ\text{C}$  であったため、ロキソプロフェンが再度投与された。

Day 36、高ビリルビン血症の事象は回復したと判断され、総ビリルビンは  $13.7 \mu\text{mol/L}$ 、直接ビリルビンは  $5.1 \mu\text{mol/L}$  であった。

Day 71、腹部超音波検査の結果、肝腫大及び胆嚢拡張は見られず、わずかな胆嚢壁肥厚が認められた。同日 (Day 71)、胆嚢障害及び肝腫大の事象は回復した。

Day 91、好酸球増加症の事象は回復したと報告された ( $0.0424 \times 10^9 \text{ c/L}$ )。治療及び治験薬に関する処置は取られなかった。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、胆嚢障害、高ビリルビン血症、INR 増加、血中クレアチニン増加、血中リン減少、好酸球増加症、発熱及び肝腫大の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：胆嚢壁肥厚、INR 増加、肝腫大、発熱及び高ビリルビン血症はダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 と関連あり<sup>2</sup>。

BMS の因果関係の評価：胆嚢壁肥厚、INR 増加、肝腫大、発熱及び高ビリルビン血症はダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 と関連あるかもしれない<sup>2</sup>。

AI443117-1-194 Labs in SI Units

LFT

|       | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|-------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range | - 338 | - 30 | - 50 | - 20.5 | - 5.1  | - 30 |

|        |          |        |          |            |               |        |
|--------|----------|--------|----------|------------|---------------|--------|
| Day-28 | 158      | 30     | 25       | 12         | 1.7           | 27     |
| Day1   | 168      | 39     | 27       | 10.3       | 1.7           | 44     |
| Day8   | 171      | 23     | 23       | 12         | 1.7           | 18     |
| Day13  | 256, 271 | 18, 17 | 103, 113 | 22.2, 25.7 | 10.3, 12      | 25, 25 |
| Day14  | 294      | 22     | 151      | 39.3       | 23.9          | 31     |
| Day15  | 269      | 16     | 129      | 59.9       | 37.6          | 32     |
| Day16  | 245, 262 | 20, 18 | 91, 96   | 66.7, 65   | 41, 4.1, 42.8 | 32, 33 |
| Day17  | 265      | 18     | 86       | 58.1       | 37.6          | 28     |
| Day18  | 296      | 20     | 89       | 41         | 25.7          | 28     |
| Day20  | 256      | 19     | 74       | 23.9       | 13.7          | 23     |
| Day22  | 252      | 25     | 67       | 30.8       | 12            | 27     |
| Day24  | 246      | 27     | 62       | 27.4       | 12            | 35     |
| Day36  | 216      | 18     | 35       | 13.7       | 5.1           | 16     |
| Day51  | 171      | 21     | 24       | 13.7       | 3.4           | 10     |

Coagulation

|        |            |
|--------|------------|
|        | INR        |
| Units  | fraction   |
| Range  | - 1.15     |
| Day-28 | 1.08       |
| Day1   | 1.14       |
| Day8   | 1.15       |
| Day13  | 1.58, 1.6  |
| Day14  | 1.58       |
| Day15  | 1.43       |
| Day16  | 1.46, 1.47 |
| Day17  | 1.4        |
| Day18  | 1.33       |
| Day20  | 1.15       |
| Day22  | 1.15       |
| Day24  | 1.21       |
| Day36  | 1.24       |
| Day51  | 1.23       |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 52 |
| Day-28 | 45      |
| Day1   | 45      |
| Day8   | 44      |
| Day13  | 37, 39  |
| Day14  | 33      |
| Day15  | 33      |
| Day16  | 29, 30  |
| Day17  | 29      |
| Day18  | 33      |
| Day20  | 33      |
| Day22  | 34      |
| Day24  | 34      |
| Day36  | 38      |
| Day51  | 40      |

CBC

|        | PMNB      | PLAT         | NEUT      | WBC          | HCT         | HB           | LYMPH     | EOS       |
|--------|-----------|--------------|-----------|--------------|-------------|--------------|-----------|-----------|
| Units  | fraction  | x10*9<br>c/L | fraction  | x10*9<br>c/L | vol         | g/L          | fraction  | fraction  |
| Range  | .4 - .69  | 138 -<br>309 | .4 - .69  | 3.6 - 9      | .374 - .486 | 126 -<br>165 | .26 - .46 | 0 - .05   |
| Day-28 | .64       | 203          | NA        | 6.8          | .422        | 146          | .28       | .04       |
| Day1   | .59       | 218          | NA        | 5.9          | .41         | 143          | .31       | .02       |
| Day8   | .51       | 215          | NA        | 6.8          | .4          | 136          | .37       | .06       |
| Day13  | .859, .89 | 146, 145     | .859, .65 | 8.3, 10.2    | .394, .408  | 136,<br>142  | .066, .05 | .043, .02 |
| Day14  | .85       | 138          | .62       | 11.1         | .393        | 136          | .04       | .08       |
| Day15  | .741      | 139          | .741      | 12.7         | .383        | 131          | .089      | .123      |
| Day16  | .565, .65 | 146, 144     | .53, .565 | 12, 10.8     | .336, .339  | 118,<br>118  | .126, .09 | .25, .2   |
| Day17  | .54       | 170          | .38       | 13.1         | .334        | 117          | .06       | .32       |
| Day18  | .41       | 227          | .3        | 14.8         | .356        | 125          | .1        | .41       |
| Day20  | .36       | 287          | .33       | 13.5         | .335        | 113          | .19       | .37       |

|       |      |     |      |      |      |     |      |      |
|-------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|
| Day22 | .486 | 351 | .486 | 11.1 | .345 | 119 | .24  | .175 |
| Day24 | .54  | 416 | .54  | 9.5  | .355 | 121 | .256 | .1   |
| Day36 | .58  | 268 | .56  | 6.6  | .336 | 116 | .28  | .09  |
| Day51 | .5   | 191 | NA   | 6.3  | .338 | 116 | .4   | .06  |
| Day91 | .794 | 192 | NA   | 10.6 | .381 | 130 | .134 | .004 |

**AI443117-1-194 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP      | AST    | GGT      | TBILI    | DBILI         | ALT    |
|--------|----------|--------|----------|----------|---------------|--------|
| Units  | U/L      | U/L    | U/L      | mg/dL    | mg/dL         | U/L    |
| Range  | - 338    | - 30   | - 50     | - 1.2    | - .3          | - 30   |
| Day-28 | 158      | 30     | 25       | .7       | .1            | 27     |
| Day1   | 168      | 39     | 27       | .6       | .1            | 44     |
| Day8   | 171      | 23     | 23       | .7       | .1            | 18     |
| Day13  | 256, 271 | 18, 17 | 103, 113 | 1.3, 1.5 | .6, .7        | 25, 25 |
| Day14  | 294      | 22     | 151      | 2.3      | 1.4           | 31     |
| Day15  | 269      | 16     | 129      | 3.5      | 2.2           | 32     |
| Day16  | 245, 262 | 18, 20 | 96, 91   | 3.8, 3.9 | 2.5, 2.4, .24 | 33, 32 |
| Day17  | 265      | 18     | 86       | 3.4      | 2.2           | 28     |
| Day18  | 296      | 20     | 89       | 2.4      | 1.5           | 28     |
| Day20  | 256      | 19     | 74       | 1.4      | .8            | 23     |
| Day22  | 252      | 25     | 67       | 1.8      | .7            | 27     |
| Day24  | 246      | 27     | 62       | 1.6      | .7            | 35     |
| Day36  | 216      | 18     | 35       | .8       | .3            | 16     |
| Day51  | 171      | 21     | 24       | .8       | .2            | 10     |

Coagulation

|        | INR       |
|--------|-----------|
| Units  | fraction  |
| Range  | - 1.15    |
| Day-28 | 1.08      |
| Day1   | 1.14      |
| Day8   | 1.15      |
| Day13  | 1.58, 1.6 |
| Day14  | 1.58      |



|       |            |
|-------|------------|
| Day15 | 1.43       |
| Day16 | 1.46, 1.47 |
| Day17 | 1.4        |
| Day18 | 1.33       |
| Day20 | 1.15       |
| Day22 | 1.15       |
| Day24 | 1.21       |
| Day36 | 1.24       |
| Day51 | 1.23       |

Blood chemistry

|        |          |
|--------|----------|
|        | ALB      |
| Units  | g/dL     |
| Range  | 4 - 5.2  |
| Day-28 | 4.5      |
| Day1   | 4.5      |
| Day8   | 4.4      |
| Day13  | 3.7, 3.9 |
| Day14  | 3.3      |
| Day15  | 3.3      |
| Day16  | 2.9, 3   |
| Day17  | 2.9      |
| Day18  | 3.3      |
| Day20  | 3.3      |
| Day22  | 3.4      |
| Day24  | 3.4      |
| Day36  | 3.8      |
| Day51  | 4        |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | NEUT    | WBC                      | HCT            | HB             | LYMPH   | EOS   |
|--------|---------|----------------------|---------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | %       | x10 <sup>3</sup><br>c/uL | %              | g/dL           | %       | %     |
| Range  | 40 - 69 | 138 - 309            | 40 - 69 | 3.6 - 9                  | 37.4 -<br>48.6 | 12.6 -<br>16.5 | 26 - 46 | 0 - 5 |
| Day-28 | 64      | 203                  | NA      | 6.8                      | 42.2           | 14.6           | 28      | 4     |

|       |          |          |          |           |            |            |         |        |
|-------|----------|----------|----------|-----------|------------|------------|---------|--------|
| Day1  | 59       | 218      | NA       | 5.9       | 41         | 14.3       | 31      | 2      |
| Day8  | 51       | 215      | NA       | 6.8       | 40         | 13.6       | 37      | 6      |
| Day13 | 85.9, 89 | 146, 145 | 85.9, 65 | 8.3, 10.2 | 39.4, 40.8 | 13.6, 14.2 | 6.6, 5  | 4.3, 2 |
| Day14 | 85       | 138      | 62       | 11.1      | 39.3       | 13.6       | 4       | 8      |
| Day15 | 74.1     | 139      | 74.1     | 12.7      | 38.3       | 13.1       | 8.9     | 12.3   |
| Day16 | 56.5, 65 | 146, 144 | 53, 56.5 | 12, 10.8  | 33.6, 33.9 | 11.8, 11.8 | 12.6, 9 | 25, 20 |
| Day17 | 54       | 170      | 38       | 13.1      | 33.4       | 11.7       | 6       | 32     |
| Day18 | 41       | 227      | 30       | 14.8      | 35.6       | 12.5       | 10      | 41     |
| Day20 | 36       | 287      | 33       | 13.5      | 33.5       | 11.3       | 19      | 37     |
| Day22 | 48.6     | 351      | 48.6     | 11.1      | 34.5       | 11.9       | 24      | 17.5   |
| Day24 | 54       | 416      | 54       | 9.5       | 35.5       | 12.1       | 25.6    | 10     |
| Day36 | 58       | 268      | 56       | 6.6       | 33.6       | 11.6       | 28      | 9      |
| Day51 | 50       | 191      | NA       | 6.3       | 33.8       | 11.6       | 40      | 6      |
| Day91 | 79.4     | 192      | NA       | 10.6      | 38.1       | 13         | 13.4    | .4     |

**Subject Identifier:** AI443117-1-331

**Protocol:** AI443117

**Event:** 胃腸炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 62); 洞不全症候群 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 62)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death<br><input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br><input type="checkbox"/> Other significant medical event |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 81 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: CONJUNCTIVITIS, RETINAL HEMORRHAGE; CARDIOVASCULAR: CEREBRAL INFARCTION, HYPERTENSION, LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK, MICROVASCULAR ANGINA, MULTIFOCAL VENTRICULAR EXTRASYSTOLES; GASTROINTESTINAL: CHRONIC GASTRITIS, COLON POLYP, GASTROESOPHAGEAL VARICES (ENDOSCOPIC INJECTION SCLEROTHERAPY WAS PERFORMED 4 TIMES, NO HEMORRHAGE), HYPERPLASTIC GASTRIC POLYP; HEPATOBILIARY: GALLBLADDER POLYP; MUSCULOSKELETAL: TENOSYNOVITIS (SURGERY), TRIGGER THUMB (TENDON SHEATH INCISION); PSYCHIATRIC: INSOMNIA; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: CONTRAST MEDIA ALLERGY

**Prior and Concomitant Medication(s):** GUAIZL/LEVOG; ASA/MGOH; BISOPROLOL; AMLOD/CANDES; CLOZIAZEPAM; NICORANDIL; ESOMEPRazole; LOMEFLOXACIN; TRANILAST; ELECTROLYTE SOLUTION

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-1-331 は 81 歳の女性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、脳梗塞、高血圧、左脚ブロック、微小血管性狭心症、多源性心室性期外収縮、慢性胃炎、結腸ポリープ、胃食道静脈瘤（内視鏡的硬化療法 4 回実施、出血なし）、胃過形成性ポリープ及び胆嚢ポリープがあり、アムロジピン/カンデサルタン、ビソプロロール、クロチアゼパム、エソメプラゾール、guaizl/levog 及びニコランジルを併用していた。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 4767465 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV）100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠のプラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 61、非重篤の有害事象の Grade 2 の悪心及び Grade 2 の嘔吐が発現した。

Day 62、被験者は嘔吐<sup>3</sup>を訴え来院し、重篤な有害事象の Grade 3 の急性胃腸炎と診断され、入院した<sup>3</sup>。同日（Day 62）、心電図検査で徐脈（心拍数 40 bpm）が認められ、胸部 X 線検査で心肥大が認められた。Day 62、被験者は重篤な有害事象の Grade 4 の洞不全症候群と診断され、体外式心臓ペースメーカーのリードが挿入された。同日（Day 62）、電解質溶液（ソルデム 1 輸液）の投与が開始された。洞不全症候群の事象のため治験薬投与は中止され、DCV/ASV の実薬及び DCV/ASV/BCV のプラセボの最終投与日は Day 61 であった。

Day 63、電解質溶液がソルデム 1 輸液からソルデム 3 輸液へ変更された。同日（Day 63）、心拍数は 60 bpm に改善した<sup>3</sup>。Day 63、臨床検査の結果、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 150.4 pmol/L（ベースライン値：NA、基準値：0～5.3 pmol/L）であった。

Day 65、急性胃腸炎の症状が改善し<sup>3</sup>、急性胃腸炎の事象は回復したと判断された。同日（Day 65）まで

ビソプロロール及び電解質溶液の投与が継続された。

Day 70、心臓カテーテル検査で洞不全症候群及び軽度冠動脈病変が認められ、心臓電気生理学的検査の結果、洞結節回復時間が 3.26 秒〔右心房オーバードライブ抑制試験〕であった。

Day 76、洞不全症候群の症状は安定しており、徐脈が見られなかったため<sup>3</sup>、心臓ペースメーカーのリードが除去された。

Day 78、洞不全症候群の事象は回復したと判断され、被験者は退院した<sup>3</sup>。

データベース固定時点で、アムロジピン/カンデサルタン、クロチアゼパム及びニコランジルの投与は継続中であった。

被験者は SVR 12 を達成した。

CIOMS からの追加情報：

臨床データベースによると、治験責任医師等は、悪心、嘔吐、急性胃腸炎及び洞不全症候群の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

治験責任医師等の因果関係の評価：急性胃腸炎及び洞不全症候群は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>3</sup>。

BMS の因果関係の評価：急性胃腸炎及び洞不全症候群は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>3</sup>。

#### AI443117-1-331 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP      | AST    | GGT    | TBILI      | DBILI    | ALT    |
|--------|----------|--------|--------|------------|----------|--------|
| Units  | U/L      | U/L    | U/L    | umol/L     | umol/L   | U/L    |
| Range  | - 338    | - 30   | - 50   | - 20.5     | - 5.1    | - 30   |
| Day-35 | 270      | 73     | 20     | 18.8       | 5.1      | 40     |
| Day1   | 265      | 83     | 31     | 23.9       | 6.8      | 47     |
| Day8   | 274      | 41     | 30     | 23.9       | 5.1      | 25     |
| Day15  | 271      | 35     | 28     | 22.2       | 6.8      | 23     |
| Day22  | 270      | 35     | 25     | 20.5       | 6.8      | 20     |
| Day30  | 273      | 33     | 24     | 22.2       | 6.8      | 17     |
| Day43  | 290      | 34     | 23     | 18.8       | 5.1      | 19     |
| Day57  | 275      | 33     | 21     | 23.9       | 6.8      | 18     |
| Day62  | 257      | 31     | 19     | 34.2       | 10.3     | 19     |
| Day63  | 248      | 28     | 16     | 34.2       | 12       | 16     |
| Day64  | 272, 277 | 38, 37 | 20, 21 | 25.7, 27.4 | 6.8, 6.8 | 20, 20 |
| Day92  | 303      | 31     | 20     | 20.5       | 3.4      | 14     |

##### Coagulation

|       | INR      |
|-------|----------|
| Units | fraction |
| Range | - 1.15   |

|        |      |
|--------|------|
| Day-35 | 1.08 |
| Day1   | 1.14 |
| Day8   | 1.11 |
| Day15  | 1.14 |
| Day22  | 1.16 |
| Day30  | 1.13 |
| Day43  | 1.07 |
| Day57  | 1.1  |
| Day62  | 1.12 |
| Day64  | 1.09 |
| Day92  | 1.08 |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 52 |
| Day-35 | 40      |
| Day1   | 40      |
| Day8   | 41      |
| Day15  | 40      |
| Day22  | 40      |
| Day30  | 41      |
| Day43  | 44      |
| Day57  | 41      |
| Day62  | 40      |
| Day63  | 38      |
| Day64  | 42, 43  |
| Day92  | 45      |

CBC

|        | PMNB     | PLAT                 | WBC                  | HCT         | HB        | LYMPH     | EOS      |
|--------|----------|----------------------|----------------------|-------------|-----------|-----------|----------|
| Units  | fraction | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol         | g/L       | fraction  | fraction |
| Range  | .4 - .69 | 138 - 309            | 3 - 7.8              | .321 - .427 | 106 - 144 | .26 - .46 | 0 - .05  |
| Day-35 | .69      | 58                   | 2.2                  | .314        | 105       | .2        | .02      |
| Day1   | .72      | 57                   | 2.5                  | .313        | 106       | .23       | .02      |

|       |           |        |          |            |          |           |           |
|-------|-----------|--------|----------|------------|----------|-----------|-----------|
| Day8  | .53       | 59     | 2.6      | .307       | 105      | .36       | .04       |
| Day15 | .62       | 60     | 2.9      | .298       | 102      | .3        | .02       |
| Day22 | .57       | 65     | 2.7      | .296       | 100      | .33       | .03       |
| Day30 | .61       | 58     | 2.6      | .301       | 103      | .31       | .02       |
| Day43 | .65       | 69     | 3.4      | .309       | 105      | .26       | .01       |
| Day57 | .54       | 63     | 2.4      | .295       | 98       | .4        | .01       |
| Day62 | .605      | 82     | 4.5      | .272       | 93       | .344      | .004      |
| Day63 | .598      | 57     | 2.3      | .279       | 95       | .336      | .013      |
| Day64 | .599, .61 | 61, 63 | 2.6, 2.5 | .306, .302 | 101, 101 | .332, .31 | .015, .02 |
| Day92 | .54       | 57     | 2.6      | .313       | 106      | .39       | .02       |

#### AI443117-1-331 Labs in US Units

##### LFT

|        | ALP      | AST    | GGT    | TBILI    | DBILI  | ALT    |
|--------|----------|--------|--------|----------|--------|--------|
| Units  | U/L      | U/L    | U/L    | mg/dL    | mg/dL  | U/L    |
| Range  | - 338    | - 30   | - 50   | - 1.2    | - .3   | - 30   |
| Day-35 | 270      | 73     | 20     | 1.1      | .3     | 40     |
| Day1   | 265      | 83     | 31     | 1.4      | .4     | 47     |
| Day8   | 274      | 41     | 30     | 1.4      | .3     | 25     |
| Day15  | 271      | 35     | 28     | 1.3      | .4     | 23     |
| Day22  | 270      | 35     | 25     | 1.2      | .4     | 20     |
| Day30  | 273      | 33     | 24     | 1.3      | .4     | 17     |
| Day43  | 290      | 34     | 23     | 1.1      | .3     | 19     |
| Day57  | 275      | 33     | 21     | 1.4      | .4     | 18     |
| Day62  | 257      | 31     | 19     | 2        | .6     | 19     |
| Day63  | 248      | 28     | 16     | 2        | .7     | 16     |
| Day64  | 272, 277 | 38, 37 | 20, 21 | 1.5, 1.6 | .4, .4 | 20, 20 |
| Day92  | 303      | 31     | 20     | 1.2      | .2     | 14     |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | 1.08     |
| Day1   | 1.14     |

|       |      |
|-------|------|
| Day8  | 1.11 |
| Day15 | 1.14 |
| Day22 | 1.16 |
| Day30 | 1.13 |
| Day43 | 1.07 |
| Day57 | 1.1  |
| Day62 | 1.12 |
| Day64 | 1.09 |
| Day92 | 1.08 |

Blood chemistry

|        |          |
|--------|----------|
|        | ALB      |
| Units  | g/dL     |
| Range  | 4 - 5.2  |
| Day-35 | 4        |
| Day1   | 4        |
| Day8   | 4.1      |
| Day15  | 4        |
| Day22  | 4        |
| Day30  | 4.1      |
| Day43  | 4.4      |
| Day57  | 4.1      |
| Day62  | 4        |
| Day63  | 3.8      |
| Day64  | 4.2, 4.3 |
| Day92  | 4.5      |

CBC

|        |         |                      |                       |             |             |         |       |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|-------------|-------------|---------|-------|
|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB          | LYMPH   | EOS   |
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL        | %       | %     |
| Range  | 40 - 69 | 138 - 309            | 3 - 7.8               | 32.1 - 42.7 | 10.6 - 14.4 | 26 - 46 | 0 - 5 |
| Day-35 | 69      | 58                   | 2.2                   | 31.4        | 10.5        | 20      | 2     |
| Day1   | 72      | 57                   | 2.5                   | 31.3        | 10.6        | 23      | 2     |
| Day8   | 53      | 59                   | 2.6                   | 30.7        | 10.5        | 36      | 4     |
| Day15  | 62      | 60                   | 2.9                   | 29.8        | 10.2        | 30      | 2     |

|       |          |        |          |            |            |          |        |
|-------|----------|--------|----------|------------|------------|----------|--------|
| Day22 | 57       | 65     | 2.7      | 29.6       | 10         | 33       | 3      |
| Day30 | 61       | 58     | 2.6      | 30.1       | 10.3       | 31       | 2      |
| Day43 | 65       | 69     | 3.4      | 30.9       | 10.5       | 26       | 1      |
| Day57 | 54       | 63     | 2.4      | 29.5       | 9.8        | 40       | 1      |
| Day62 | 60.5     | 82     | 4.5      | 27.2       | 9.3        | 34.4     | .4     |
| Day63 | 59.8     | 57     | 2.3      | 27.9       | 9.5        | 33.6     | 1.3    |
| Day64 | 59.9, 61 | 61, 63 | 2.6, 2.5 | 30.6, 30.2 | 10.1, 10.1 | 33.2, 31 | 1.5, 2 |
| Day92 | 54       | 57     | 2.6      | 31.3       | 10.6       | 39       | 2      |



**Subject Identifier:** AI443117-16-159

**Protocol:** AI443117

**Event:** 腎盂腎炎 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 61)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 69 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B, CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: GLAUCOMA; CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; GASTROINTESTINAL: CONSTIPATION; HEPATOBILIARY: GALLBLADDER RESECTION (2003); RENAL: HYPERURICEMIA; ENDOCRINE-METABOLIC: DIABETES MELLITUS; MUSCULOSKELETAL: KNEE OSTEOARTHRITIS

**Prior and Concomitant Medication(s):** SITAGLIPTIN; HCTZ/VALSAR; HERBS; MAGNESIUM; NUTRITIONAL SUPPLEMENT; PIRENOXINE; LOXOPROFEN; GLICLAZIDE; AMLODIPINE; LEVOCABASTINE; AMBROXOL; TIPEPIDINE; DICLOFENAC; GLUC/LYTESO; IOHEXOL; CEFOTIAM; LANSOPRAZOLE; PROBIOTIC; CLOBETASOL; ELECTROLYTE SOLUTION; LEVOFLOXACIN; INFLUENZA VACCINE; ALDIOXA; PANTETHINE; RIBOFLAVIN; TRANEXAMIC ACID; OMEPRAZOLE

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-16-159 は 69 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、高血圧、高尿酸血症及び糖尿病があった。ベースライン

（Day 1）の臨床検査値は HCV RNA 6314348 IU/mL、クレアチニン 72  $\mu\text{mol/L}$ （基準値：35～62  $\mu\text{mol/L}$ ）及び白血球数  $3.2 \times 10^9 \text{ c/L}$ （基準値：3～8.5  $\times 10^9 \text{ c/L}$ ）であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 26、非重篤な有害事象の Grade 1 の胃腸炎及び Grade 2 の血圧上昇が発現した。Day 43、胃腸炎は介入なしで回復したと判断された。

Day 60、被験者は発熱（体温 37.8°C）を訴え、血圧も高値であった（189/91 mmHg）<sup>4</sup>。

Day 61、臨床検査の結果はクレアチニン 92  $\mu\text{mol/L}$ 、白血球数  $9.5 \times 10^9 \text{ c/L}$ 、C-反応性蛋白（CRP）29.8 mg/L（ベースライン値：未報告、基準値：0～3 mg/L）及び血中尿素窒素（BUN）7.1 mmol/L（Day - 35：6 mmol/L、基準値：2.9～7.9 mmol/L）であった。体温は 37.8°C であった。腹部超音波検査の結果、胆嚢は切除されており、総胆管は正常であった。同日（Day 61）に実施されたコンピュータ断層撮影法（CT）では Grade 2 の腎盂腎炎（右）が認められた。同日（Day 61）、被験者は入院し<sup>4</sup>、ジクロフェナクの投与及び酸素吸入を受け、セフォチアムの投与を開始した。治験薬投与に関する措置は取られなかった。

Day 62、クレアチニン（126  $\mu\text{mol/L}$ ）、白血球数（ $15 \times 10^9 \text{ c/L}$ ）、CRP（82.9 mg/L）及び BUN（9 mmol/L）の増加が引き続き認められた。同日（Day 62）、ロキソプロフェンが投与された。

Day 63、非重篤の有害事象の Grade 2 の胃腸炎が再発した。同日（Day 63）、ランソプラゾール及びプロバイオティクスが投与された。Day 65 までセフォチアムの投与は継続された。

Day 66、静脈性尿路造影で腎結石は認められず、被験者は同日に退院した<sup>4</sup>。

Day 71、臨床検査の結果はクレアチニン 83  $\mu\text{mol/L}$ 、白血球数  $3.7 \times 10^9 \text{ c/L}$ 、CRP 1.4 mg/L 及び BUN

4.5 mmol/L であった。同日（Day 71）、腎盂腎炎の事象は回復したと判断された。ランソプラゾール及びプロバイオティクスの投与は Day 71 まで継続された。

Day 85、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を受け、DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 114、胃腸炎の事象は回復した。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 85 に受け、DCV プラセボ + ASV プラセボの最終投与を Day 168 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、発熱、胃腸炎及び腎盂腎炎の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：右腎盂腎炎は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>4</sup>。

BMS の因果関係の評価：右腎盂腎炎は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>4</sup>。

#### AI443117-16-159 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 47 | - 20.5 | - 5.1  | - 27 |
| Day-35 | 198   | 38   | 45   | 13.7   | 3.4    | 29   |
| Day1   | 216   | 88   | 82   | 17.1   | 3.4    | 75   |
| Day8   | 199   | 30   | 64   | 18.8   | 3.4    | 28   |
| Day15  | 186   | 27   | 55   | 20.5   | 3.4    | 18   |
| Day30  | 223   | 26   | 38   | 17.1   | 3.4    | 17   |
| Day43  | 207   | 27   | 33   | 15.4   | 1.7    | 16   |
| Day57  | 196   | 28   | 30   | 17.1   | 1.7    | 19   |
| Day71  | 190   | 30   | 34   | 17.1   | 3.4    | 19   |
| Day86  | 180   | 20   | 27   | 13.7   | 1.7    | 10   |
| Day114 | 187   | 24   | 36   | 15.4   | 3.4    | 13   |
| Day141 | 193   | 31   | 33   | 15.4   | 3.4    | 17   |
| Day169 | 216   | 25   | 32   | 15.4   | 1.7    | 14   |
| Day197 | 217   | 25   | 31   | 15.4   | 1.7    | 14   |

##### Coagulation

|       | INR      |
|-------|----------|
| Units | fraction |
| Range | - 1.2    |

|        |      |
|--------|------|
| Day-35 | 1.02 |
| Day1   | 1.04 |
| Day8   | 1.03 |
| Day15  | 1.03 |
| Day30  | 1.12 |
| Day43  | 1.12 |
| Day57  | 1.05 |
| Day71  | 1.06 |
| Day86  | 1.03 |
| Day114 | 1.04 |
| Day141 | 1.06 |
| Day169 | 1.05 |
| Day197 | 1.03 |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 50 |
| Day-35 | 43      |
| Day1   | 44      |
| Day8   | 43      |
| Day15  | 44      |
| Day30  | 43      |
| Day43  | 44      |
| Day57  | 45      |
| Day71  | 42      |
| Day86  | 42      |
| Day114 | 44      |
| Day141 | 45      |
| Day169 | 45      |
| Day197 | 46      |

CBC

|       | PMNB     | PLAT      | NEUT      | WBC       | HCT | HB  | LYMPH    | EOS      |
|-------|----------|-----------|-----------|-----------|-----|-----|----------|----------|
| Units | fraction | x10*9 c/L | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol | g/L | fraction | fraction |

| Range  | .383 - .747 | 150 - 361 | 1.149 - 6.349 | 3 - 8.5  | .356 - .454 | 108 - 149 | .212 - .51 | .002 - .084 |
|--------|-------------|-----------|---------------|----------|-------------|-----------|------------|-------------|
| Day-35 | .532        | 77        | NA            | 3.2      | .346        | 121       | .409       | .006        |
| Day1   | .57         | 83        | NA            | 3.2      | .349        | 124       | .375       | .009        |
| Day8   | .513        | 93        | NA            | 3.6      | .342        | 121       | .421       | .017        |
| Day15  | .522        | 80        | NA            | 3.7      | .333        | 119       | .419       | .016        |
| Day30  | .599        | 88        | NA            | 4.5      | .328        | 118       | .319       | .024        |
| Day43  | .638        | 95        | NA            | 4.2      | .334        | 119       | .29        | .031        |
| Day57  | .604        | 87        | NA            | 3.9      | .342        | 119       | .33        | .015        |
| Day61  | NA          | NA        | 8.455         | 9.5      | NA          | NA        | NA         | NA          |
| Day62  | NA          | NA        | NA            | 15       | NA          | NA        | NA         | NA          |
| Day64  | NA          | NA        | 5.478         | 6.6      | NA          | NA        | NA         | NA          |
| Day71  | .682        | 159       | 2.523         | 3.7, 3.7 | .312        | 111       | .258       | .011        |
| Day86  | .539        | 67        | NA            | 3        | .304        | 108       | .377       | .027        |
| Day100 | .761        | NA        | NA            | 10.7     | NA          | NA        | .18        | .007        |
| Day114 | .57         | 112       | NA            | 4.1      | .32         | 111       | .37        | .01         |
| Day141 | .555        | 86        | NA            | 3.7      | .325        | 112       | .394       | .008        |
| Day169 | .561        | 88        | NA            | 3.3      | .326        | 111       | .378       | .012        |
| Day197 | .575        | 76        | NA            | 3.3      | .329        | 114       | .355       | .024        |

**AI443117-16-159 Labs in US Units**

## LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 47 | - 1.2 | - .3  | - 27 |
| Day-35 | 198   | 38   | 45   | .8    | .2    | 29   |
| Day1   | 216   | 88   | 82   | 1     | .2    | 75   |
| Day8   | 199   | 30   | 64   | 1.1   | .2    | 28   |
| Day15  | 186   | 27   | 55   | 1.2   | .2    | 18   |
| Day30  | 223   | 26   | 38   | 1     | .2    | 17   |
| Day43  | 207   | 27   | 33   | .9    | .1    | 16   |
| Day57  | 196   | 28   | 30   | 1     | .1    | 19   |
| Day71  | 190   | 30   | 34   | 1     | .2    | 19   |
| Day86  | 180   | 20   | 27   | .8    | .1    | 10   |
| Day114 | 187   | 24   | 36   | .9    | .2    | 13   |

|        |     |    |    |    |    |    |
|--------|-----|----|----|----|----|----|
| Day141 | 193 | 31 | 33 | .9 | .2 | 17 |
| Day169 | 216 | 25 | 32 | .9 | .1 | 14 |
| Day197 | 217 | 25 | 31 | .9 | .1 | 14 |

#### Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.2    |
| Day-35 | 1.02     |
| Day1   | 1.04     |
| Day8   | 1.03     |
| Day15  | 1.03     |
| Day30  | 1.12     |
| Day43  | 1.12     |
| Day57  | 1.05     |
| Day71  | 1.06     |
| Day86  | 1.03     |
| Day114 | 1.04     |
| Day141 | 1.06     |
| Day169 | 1.05     |
| Day197 | 1.03     |

#### Blood chemistry

| ALB    |       |
|--------|-------|
| Units  | g/dL  |
| Range  | 4 - 5 |
| Day-35 | 4.3   |
| Day1   | 4.4   |
| Day8   | 4.3   |
| Day15  | 4.4   |
| Day30  | 4.3   |
| Day43  | 4.4   |
| Day57  | 4.5   |
| Day71  | 4.2   |
| Day86  | 4.2   |

|        |     |
|--------|-----|
| Day114 | 4.4 |
| Day141 | 4.5 |
| Day169 | 4.5 |
| Day197 | 4.6 |

CBC

|        | PMNB        | PLAT                 | NEUT                  | WBC                   | HCT         | HB          | LYMPH     | EOS      |
|--------|-------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------|-----------|----------|
| Units  | %           | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL        | %         | %        |
| Range  | 38.3 - 74.7 | 150 - 361            | 1.149 - 6.349         | 3 - 8.5               | 35.6 - 45.4 | 10.8 - 14.9 | 21.2 - 51 | .2 - 8.4 |
| Day-35 | 53.2        | 77                   | NA                    | 3.2                   | 34.6        | 12.1        | 40.9      | .6       |
| Day1   | 57          | 83                   | NA                    | 3.2                   | 34.9        | 12.4        | 37.5      | .9       |
| Day8   | 51.3        | 93                   | NA                    | 3.6                   | 34.2        | 12.1        | 42.1      | 1.7      |
| Day15  | 52.2        | 80                   | NA                    | 3.7                   | 33.3        | 11.9        | 41.9      | 1.6      |
| Day30  | 59.9        | 88                   | NA                    | 4.5                   | 32.8        | 11.8        | 31.9      | 2.4      |
| Day43  | 63.8        | 95                   | NA                    | 4.2                   | 33.4        | 11.9        | 29        | 3.1      |
| Day57  | 60.4        | 87                   | NA                    | 3.9                   | 34.2        | 11.9        | 33        | 1.5      |
| Day61  | NA          | NA                   | 8.455                 | 9.5                   | NA          | NA          | NA        | NA       |
| Day62  | NA          | NA                   | NA                    | 15                    | NA          | NA          | NA        | NA       |
| Day64  | NA          | NA                   | 5.478                 | 6.6                   | NA          | NA          | NA        | NA       |
| Day71  | 68.2        | 159                  | 2.523                 | 3.7, 3.7              | 31.2        | 11.1        | 25.8      | 1.1      |
| Day86  | 53.9        | 67                   | NA                    | 3                     | 30.4        | 10.8        | 37.7      | 2.7      |
| Day100 | 76.1        | NA                   | NA                    | 10.7                  | NA          | NA          | 18        | .7       |
| Day114 | 57          | 112                  | NA                    | 4.1                   | 32          | 11.1        | 37        | 1        |
| Day141 | 55.5        | 86                   | NA                    | 3.7                   | 32.5        | 11.2        | 39.4      | .8       |
| Day169 | 56.1        | 88                   | NA                    | 3.3                   | 32.6        | 11.1        | 37.8      | 1.2      |
| Day197 | 57.5        | 76                   | NA                    | 3.3                   | 32.9        | 11.4        | 35.5      | 2.4      |

**Subject Identifier:** AI443117-21-279

**Protocol:** AI443117

**Event:** イレウス (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 14)

|                                                           |                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                              |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                           |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                                    |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 42 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** GASTROINTESTINAL: ESOPHAGEAL STENOSIS SURGERY; HEPATOBILIARY: GALLBLADDER POLYP; RENAL: RIGHT KIDNEY ATROPHY, RIGHT KIDNEY STONES; GENITOURINARY: UTERINE MYOMA; MUSCULOSKELETAL: BONE GRAFTS (AUTOGRAFT); DERMATOLOGIC: SKIN GRAFTS (AUTOGRAFT); IMMUNOLOGY/ALLERGIES: EPIDERMOLYSIS BULLOSA

**Prior and Concomitant Medication(s):** IRON; ZINC; PICOSULPHATE; ELECTROLYTE SOLUTION; FLURBIPROFEN; GLYCERIN; VITAMIN B; MAGNESIUM; LOXOPROFEN; TEPRENONE; ASCORBIC ACID; PARENTERAL NUTRITION; CEFMETAZOLE; HYDROXYZINE; KETOPROFEN TOPICAL; PROCAINE; ALBUMIN; ACETAMINOPHEN; PENTAZOCINE; HERBS; SENNA

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-21-279 は 42 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、表皮水疱症、右腎萎縮、子宮筋腫、骨移植（自家移植）、右腎結石、植皮（自家移植）、食道狭窄手術及び胆嚢ポリープがあった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 108012 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 11、被験者は治験実施施設に腹痛を報告した<sup>5</sup>。同日（Day 11）、治験責任医師等は Grade 2 のイレウス（医師報告用語：癒着性イレウス）を非重篤の有害事象として報告した。同日（Day 11）に実施されたコンピュータ断層撮影法（CT）及び X 線検査ではイレウスの所見や鏡面像（niveau）は見られなかった。検査結果から絞扼性イレウスが疑われたが、検査中に症状は劇的に改善した<sup>5</sup>。治療は行われず、治験薬投与に関する措置は取られなかった。

Day 14、被験者は腹痛の持続時間が長くなったと治験実施施設に報告した<sup>5</sup>。同日（Day 14）、イレウスの事象は Grade 3 に悪化したため、被験者は入院し、電解質溶液の投与を受けた。Day 14 の臨床検査の結果は白血球数  $9.48 \times 10^9$  c/L（ベースライン値： $7.83 \times 10^9$  c/L、基準値： $3.3 \sim 9.4 \times 10^9$  c/L）であった。

Day 14、CT 検査の結果、小腸の閉塞は改善し、X 線検査では腸内ガスの移動及び便の滞留が見られ、イレウスの所見は認められなかった。Day 15、X 線検査の結果、鏡面像（niveau）は見られなかった。同日（Day 15）、臨床検査の結果、白血球数は  $8.69 \times 10^9$  c/L、C-反応性蛋白（CRP）は 1.8 mg/L（ベースライン値：NA、基準値：0～2.0 mg/L）であった。Day 15、被験者は静脈内補液（電解質溶液）及びフルビプロフェンの投与を受けた。同日（Day 15）、排便を促すためにグリセリン浣腸及び酸化マグネシウムが投与された。腹痛は改善した<sup>5</sup>。Day 16、X 線検査の結果、鏡面像（niveau）は見られなかった。同日（Day 16）、経過は継続的に観察された。時折疼痛が発現したが、排便及び放屁が認められた<sup>5</sup>。

Day 17、X 線検査にて腸内ガスの移動が見られた。Day 18 までフルビプロフェンの投与が継続された。Day 21、X 線検査の結果、鏡面像（niveau）は見られなかった。

Day 23、X線検査にて少量の腸内ガスの移動が見られた。Day 24、X線検査の結果、鏡面像 (niveau) は見られず、腸内ガスの移動及び便の滞留が見られた。同日 (Day 24)、被験者は温熱療法を受けた。Day 24~25、ロキソプロフェンが投与された。Day 25、腹痛が高度になった。Day 26、腹部 X線検査及び CTの結果、著明な腸内ガスの貯留が見られた。症状及び X線検査所見からイレウスと判断され、入院期間が延長された。経鼻胃管が挿入されたが、腹部膨満は改善しなかった。経鼻胃管は抜去され、絶食及び補液が開始された。飲水は治験薬投与時のみ許可され、治験は継続された<sup>5</sup>。同日 (Day 26) より疼痛のためフルルビプロフェンの静脈内投与が再開された。Day 27、X線検査の結果、鏡面像 (niveau) が見られた。同日 (Day 27)、疼痛が高度になり、フルルビプロフェンが投与された。排便及び放屁は認められなかった<sup>5</sup>。Day 27、臨床検査の結果、白血球数は  $8.8 \times 10^9$  c/L、CRP は 8.7 mg/L であった。午後にイレウス管 (カテーテル) が挿入され、治験薬投与は中断された。イレウス管による減圧のため被験者は外科に移され、経過が観察された<sup>5</sup>。Day 27 までマグネシウムサプリメントが投与された。Day 28、X線検査の結果、鏡面像 (niveau) が引き続き認められた。治験薬投与は中止され、DCV/ASV/BCV 配合錠及び DCV プラセボ + ASV プラセボの最終投与日は Day 27 であった。

Day 29、非重篤の有害事象の Grade 1 の背部痛 (医師報告用語：腰痛) が発現した。同日 (Day 29) に実施された X線検査では鏡面像 (niveau) が引き続き認められた。同日 (Day 29)、局所用ケトプロフェンが投与された。フルルビプロフェンは Day 29 まで投与された。Day 30、CTにて小腸イレウスが見られ、改善は見られなかった。X線検査の結果、鏡面像 (niveau) が引き続き認められた。Day 31、X線検査の結果、鏡面像 (niveau) はやや改善し、腹部膨満の症状は大幅に改善した<sup>5</sup>。同日 (Day 31)、臨床検査の結果、白血球数は  $6.57 \times 10^9$  c/L、CRP は 25.1 mg/L であった。Day 32、33 及び 34、X線検査の結果、鏡面像 (niveau) が引き続き認められた。

Day 34、症状に明らかな変化は見られなかった<sup>5</sup>。Day 35、CTにて小腸イレウスが見られ、改善は見られなかった。X線検査でも改善は見られなかった。同日 (Day 35)、イレウス管による治療で効果が得られず、症状は改善しなかった。Day 35、イレウスの手術が行われた<sup>5</sup>。Day 36、X線検査にて腸内ガスの移動が見られた。同日 (Day 36)、臨床検査の結果、白血球数は  $9.56 \times 10^9$  c/L、CRP は 46.8 mg/L であった。同日 (Day 36)、ペンタゾシンが投与された。

Day 37、X線検査にて腸内ガスの移動が見られた。Day 38、X線検査にて腸内ガス及び横隔膜下の両側にガスが認められた。Day 40、背部痛の事象は回復した。Day 41、X線検査で腸内ガスが見られた。Day 48 まで電解質溶液が投与された。Day 51、臨床検査の結果、白血球数は  $3.8 \times 10^9$  c/L、CRP は 0.4 mg/L であった。Day 55、イレウスの事象は回復し、被験者は同日に退院した<sup>5</sup>。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、癒着性イレウスは治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：癒着性イレウスは盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>5</sup>。

BMS の因果関係の評価：癒着性イレウスは盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>5</sup>。

#### AI443117-21-279 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 359 | - 40 | - 51 | - 20.5 | - 6.8  | - 40 |
| Day-37 | 190   | 63   | 29   | 5.1    | 1.7    | 61   |
| Day1   | 191   | 29   | 25   | 6.8    | 3.4    | 25   |
| Day7   | 179   | 18   | 20   | 5.1    | 1.7    | 12   |



|       |     |    |    |      |     |    |
|-------|-----|----|----|------|-----|----|
| Day14 | 176 | 17 | 16 | 10.3 | 3.4 | 9  |
| Day15 | 165 | 18 | 16 | 8.6  | 3.4 | 9  |
| Day16 | 137 | 17 | 13 | 6.8  | 3.4 | 7  |
| Day22 | 154 | 18 | 15 | 5.1  | 1.7 | 11 |
| Day29 | 142 | 17 | 11 | 6.8  | 3.4 | 8  |
| Day35 | 169 | 18 | 19 | 3.4  | 1.7 | 9  |
| Day57 | 135 | 32 | 17 | 8.6  | 3.4 | 23 |

#### Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-37 | 1.02     |
| Day1   | 1.08     |
| Day7   | 1.05     |
| Day14  | 1.1      |
| Day15  | 1.12     |
| Day16  | 1.11     |
| Day22  | 1.06     |
| Day29  | 1.08     |
| Day35  | 1.08     |
| Day57  | 1.09     |

#### Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 36 - 47 |
| Day-37 | 39      |
| Day1   | 38      |
| Day7   | 36      |
| Day14  | 36, 38  |
| Day15  | 34, 34  |
| Day16  | 30      |
| Day17  | 32      |
| Day18  | 33      |

|       |       |
|-------|-------|
| Day21 | 36    |
| Day22 | 34    |
| Day24 | 32    |
| Day26 | 39    |
| Day27 | 32    |
| Day28 | 31, 3 |
| Day29 | 29    |
| Day30 | 27    |
| Day31 | 28    |
| Day32 | 30    |
| Day33 | 31    |
| Day34 | 32    |
| Day35 | 33    |
| Day36 | 31    |
| Day41 | 35    |
| Day51 | 38    |
| Day57 | 41    |

## CBC

|        | PMNB     | PLAT         | NEUT     | WBC          | HCT       | HB           | LYMPH      | EOS      |
|--------|----------|--------------|----------|--------------|-----------|--------------|------------|----------|
| Units  | fraction | x10*9<br>c/L | fraction | x10*9<br>c/L | vol       | g/L          | fraction   | fraction |
| Range  | .4 - .75 | 130 - 320    | .4 - .73 | 3.3 - 9.4    | .35 - .45 | 120 -<br>150 | .18 - .52  | 0 - .07  |
| Day-37 | .601     | 238          | NA       | 8.71         | .386      | 127          | .32        | .002     |
| Day1   | .528     | 264          | NA       | 7.83         | .394      | 127          | .402       | .013     |
| Day7   | .535     | 256          | NA       | 6.17         | .366      | 118          | .394       | .018     |
| Day14  | .64      | 249, 249     | .64      | 9.48, 9.48   | .352      | 116, 116     | .299, .299 | .003     |
| Day15  | .721     | 222, 222     | .721     | 8.69, 8.69   | .345      | 109, 109     | .237, .237 | .006     |
| Day16  | .612     | 194          | .612     | 4.41         | .321      | 104          | .295       | .029     |
| Day17  | .646     | 227          | .646     | 6.38         | NA        | 113          | .274       | NA       |
| Day18  | .579     | 232          | .579     | 5.37         | NA        | 116          | .309       | NA       |
| Day21  | .573     | 242          | .573     | 6.64         | NA        | 125          | .303       | NA       |
| Day22  | .642     | 240          | .642     | 6.42         | .378      | 121          | .28        | .036     |
| Day24  | .55      | 220          | .55      | 4.89         | NA        | 107          | .352       | NA       |
| Day26  | .884     | 335          | .884     | 14.12        | NA        | 134          | .089       | NA       |

|       |      |          |      |            |      |          |            |      |
|-------|------|----------|------|------------|------|----------|------------|------|
| Day27 | .714 | 318      | .714 | 8.8        | NA   | 129      | .192       | NA   |
| Day28 | .658 | 304      | .658 | 7.56       | NA   | 126      | .221       | NA   |
| Day29 | .741 | 272, 272 | .741 | 6.73, 6.73 | .34  | 114, 114 | .146, .146 | .015 |
| Day30 | .686 | 265      | .686 | 6.64       | NA   | 107      | .202       | NA   |
| Day31 | .671 | 284      | .671 | 6.57       | NA   | 104      | .219       | NA   |
| Day32 | .681 | 330      | .681 | 6.9        | NA   | 110      | .222       | NA   |
| Day33 | .674 | 314      | .674 | 6.81       | NA   | 107      | .209       | NA   |
| Day34 | .674 | 328      | .674 | 6.17       | NA   | 109      | .207       | NA   |
| Day35 | .669 | 333, 333 | .669 | 8, 8       | .321 | 104, 104 | .215, .215 | .041 |
| Day36 | .791 | 279      | .791 | 9.56       | NA   | 93       | .143       | NA   |
| Day41 | .628 | 301      | .628 | 5          | NA   | 100      | .24        | NA   |
| Day51 | .466 | 264      | .466 | 3.8        | NA   | 100      | .453       | NA   |
| Day57 | .446 | 254      | NA   | 7.04       | .348 | 112      | .476       | .017 |

**AI443117-21-279 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 359 | - 40 | - 51 | - 1.2 | - .4  | - 40 |
| Day-37 | 190   | 63   | 29   | .3    | .1    | 61   |
| Day1   | 191   | 29   | 25   | .4    | .2    | 25   |
| Day7   | 179   | 18   | 20   | .3    | .1    | 12   |
| Day14  | 176   | 17   | 16   | .6    | .2    | 9    |
| Day15  | 165   | 18   | 16   | .5    | .2    | 9    |
| Day16  | 137   | 17   | 13   | .4    | .2    | 7    |
| Day22  | 154   | 18   | 15   | .3    | .1    | 11   |
| Day29  | 142   | 17   | 11   | .4    | .2    | 8    |
| Day35  | 169   | 18   | 19   | .2    | .1    | 9    |
| Day57  | 135   | 32   | 17   | .5    | .2    | 23   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-37 | 1.02     |

|       |      |
|-------|------|
| Day1  | 1.08 |
| Day7  | 1.05 |
| Day14 | 1.1  |
| Day15 | 1.12 |
| Day16 | 1.11 |
| Day22 | 1.06 |
| Day29 | 1.08 |
| Day35 | 1.08 |
| Day57 | 1.09 |

Blood chemistry

|        |           |
|--------|-----------|
|        | ALB       |
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.6 - 4.7 |
| Day-37 | 3.9       |
| Day1   | 3.8       |
| Day7   | 3.6       |
| Day14  | 3.6, 3.8  |
| Day15  | 3.4, 3.4  |
| Day16  | 3         |
| Day17  | 3.2       |
| Day18  | 3.3       |
| Day21  | 3.6       |
| Day22  | 3.4       |
| Day24  | 3.2       |
| Day26  | 3.9       |
| Day27  | 3.2       |
| Day28  | 3.1, 3    |
| Day29  | 2.9, 2.9  |
| Day30  | 2.7       |
| Day31  | 2.8       |
| Day32  | 3         |
| Day33  | 3.1       |
| Day34  | 3.2       |
| Day35  | 3.3, 3.3  |

|       |     |
|-------|-----|
| Day36 | 3.1 |
| Day41 | 3.5 |
| Day51 | 3.8 |
| Day57 | 4.1 |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | NEUT    | WBC                   | HCT     | HB         | LYMPH      | EOS   |
|--------|---------|----------------------|---------|-----------------------|---------|------------|------------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | %       | x10 <sup>3</sup> c/uL | %       | g/dL       | %          | %     |
| Range  | 40 - 75 | 130 - 320            | 40 - 73 | 3.3 - 9.4             | 35 - 45 | 12 - 15    | 18 - 52    | 0 - 7 |
| Day-37 | 60.1    | 238                  | NA      | 8.71                  | 38.6    | 12.7       | 32         | .2    |
| Day1   | 52.8    | 264                  | NA      | 7.83                  | 39.4    | 12.7       | 40.2       | 1.3   |
| Day7   | 53.5    | 256                  | NA      | 6.17                  | 36.6    | 11.8       | 39.4       | 1.8   |
| Day14  | 64      | 249, 249             | 64      | 9.48, 9.48            | 35.2    | 11.6, 11.6 | 29.9, 29.9 | .3    |
| Day15  | 72.1    | 222, 222             | 72.1    | 8.69, 8.69            | 34.5    | 10.9, 10.9 | 23.7, 23.7 | .6    |
| Day16  | 61.2    | 194                  | 61.2    | 4.41                  | 32.1    | 10.4       | 29.5       | 2.9   |
| Day17  | 64.6    | 227                  | 64.6    | 6.38                  | NA      | 11.3       | 27.4       | NA    |
| Day18  | 57.9    | 232                  | 57.9    | 5.37                  | NA      | 11.6       | 30.9       | NA    |
| Day21  | 57.3    | 242                  | 57.3    | 6.64                  | NA      | 12.5       | 30.3       | NA    |
| Day22  | 64.2    | 240                  | 64.2    | 6.42,                 | 37.8    | 12.1       | 28         | 3.6   |
| Day24  | 55      | 220                  | 55      | 4.89                  | NA      | 10.7       | 35.2       | NA    |
| Day26  | 88.4    | 335                  | 88.4    | 14.12                 | NA      | 13.4       | 8.9        | NA    |
| Day27  | 71.4    | 318                  | 71.4    | 8.8                   | NA      | 12.9       | 19.2       | NA    |
| Day28  | 65.8    | 304                  | 65.8    | 7.56                  | NA      | 12.6       | 22.1       | NA    |
| Day29  | 74.1    | 272, 272             | 74.1    | 6.73, 6.73            | 34      | 11.4, 11.4 | 14.6, 14.6 | 1.5   |
| Day30  | 68.6    | 265                  | 68.6    | 6.64                  | NA      | 10.7       | 20.2       | NA    |
| Day31  | 67.1    | 284                  | 67.1    | 6.57                  | NA      | 10.4       | 21.9       | NA    |
| Day32  | 68.1    | 330                  | 68.1    | 6.9                   | NA      | 11         | 22.2       | NA    |
| Day33  | 67.4    | 314                  | 67.4    | 6.81                  | NA      | 10.7       | 20.9       | NA    |
| Day34  | 67.4    | 328                  | 67.4    | 6.17                  | NA      | 10.9       | 20.7       | NA    |
| Day35  | 66.9    | 333, 333             | 66.9    | 8, 8                  | 32.1    | 10.4, 10.4 | 21.5, 21.5 | 4.1   |
| Day36  | 79.1    | 279                  | 79.1    | 9.56                  | NA      | 9.3        | 14.3       | NA    |
| Day41  | 62.8    | 301                  | 62.8    | 5                     | NA      | 10         | 24         | NA    |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

|       |      |     |      |      |      |      |      |     |
|-------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|
| Day51 | 46.6 | 264 | 46.6 | 3.8  | NA   | 10   | 45.3 | NA  |
| Day57 | 44.6 | 254 | NA   | 7.04 | 34.8 | 11.2 | 47.6 | 1.7 |

**Subject Identifier:** AI443117-22-55

**Protocol:** AI443117

**Event:** 多形紅斑 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15)

|                                                           |                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                              |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                           |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                                    |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 57 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: HEADACHES; RESPIRATORY: OLD TUBERCULOSIS; GASTROINTESTINAL: CHRONIC GASTRITIS, HIATUS HERNIA, REFLUX ESOPHAGITIS; RENAL: CHRONIC NEPHRITIS; ALCOHOL USE: BEER 350ML/DAY 1-2 TIMES A WEEK FROM 40 YEARS OLD TO THE PRESENT; OTHER: TOXEMIA OF PREGNANCY

**Prior and Concomitant Medication(s):** ACETAMINOPHEN; PREDNISOLONE; BEPOTASTINE; BETAMETHASONE TOPICAL; LANSOPRAZOLE; HEPARINOID; UREA TOPICAL

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-22-55 は 57 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 27741751 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 11、非重篤の有害事象の Grade 3 の発熱及び Grade 3 の発疹が発現した。同日（Day 11）、アセトアミノフェンの投与が開始された。

Day 15、全身にそう痒が発現した<sup>6</sup>。同日（Day 15）に実施された皮膚生検の結果、境界部皮膚炎、表皮でのごく少数の個細胞角化（individual cell keratinization）、真皮乳頭層の毛細血管周囲での少数のリンパ球浸潤及び軽度の局所性間質性浮腫が認められた。同日（Day 15）、被験者は重篤な有害事象の Grade 4 の多形紅斑と診断され、ベポタスチン、局所用ベタメタゾン及びプレドニゾロン 30 mg/日の投与を開始した。

Day 17、被験者は高度の身体的疲労を訴え、口蓋及び鼻の鱗屑並びに前腕及び体幹部の潮紅が認められたため入院した（DIMS P.36）<sup>6</sup>。好酸球比率は 0.11（基準値：0~0.08）であった。同日（Day 17）、プレドニゾロンは 40 mg/日へ増量された。多形紅斑の事象のため治験薬投与は中止され、DCV/ASV/BCV 配合錠及び DCV プラセボ + ASV プラセボの最終投与日は Day 15 であった。Day 18 までベポタスチンの投与は継続された。

Day 28、手及び足に落屑が認められ、紅斑の再発はなかった。Day 30、プレドニゾロンは 25 mg/日へ漸減された<sup>6</sup>。局所用ベタメタゾンの投与は Day 30 まで継続された。Day 36、被験者は退院した。顔及び四肢の発疹は回復し、落屑は見られなかった<sup>6</sup>。同日（Day 36）、プレドニゾロンは 20 mg/日へ漸減された。Day 43、発熱の事象は回復した。アセトアミノフェンの投与は Day 43 まで継続された。同日（Day 43）、プレドニゾロンは 15 mg/日へ漸減された。Day 50、再発はなく、プレドニゾロンは 10 mg/日へ漸減された<sup>6</sup>。Day 57、プレドニゾロンは 5 mg/日へ漸減された<sup>6</sup>。Day 63 までプレドニゾロンの投与は継続された。Day 71、再発は認められず<sup>6</sup>、多形紅斑の事象は回復した。

投与終了時点で、HCV RNA は 42 IU/mL であり、被験者は SVR12 を達成しなかった。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、発熱、発疹及び多形紅斑の事象は治験薬投与と関連あ

りと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：多形紅斑は盲検下での治験薬投与と関連あり<sup>6</sup>。

BMS の因果関係の評価：多形紅斑及び発熱は盲検下での治験薬投与と関連あるかもしれない<sup>6</sup>。

#### AI443117-22-55 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 340 | - 40 | - 70 | - 20.5 | - 12   | - 40 |
| Day-35 | 218   | 33   | 25   | 8.6    | 3.4    | 25   |
| Day1   | 210   | 26   | 24   | 10.3   | 3.4    | 19   |
| Day8   | 208   | 20   | 21   | 6.8    | 1.7    | 10   |
| Day15  | 141   | 20   | 20   | 8.6    | 3.4    | 13   |
| Day17  | 140   | 17   | 16   | 5.1    | 1.7    | 13   |
| Day43  | 185   | 18   | 32   | 8.6    | 1.7    | 15   |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | .98      |
| Day1   | 1.04     |
| Day8   | .96      |
| Day15  | 1.01     |
| Day17  | 1.03     |
| Day43  | 1        |

##### Blood chemistry

|        | ALB     |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-35 | 41      |
| Day1   | 41      |
| Day8   | 42      |
| Day15  | 37      |



|       |    |
|-------|----|
| Day17 | 38 |
| Day43 | 41 |

CBC

|        | PMNB      | PLAT      | WBC       | HCT         | HB        | LYMPH     | EOS      |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|----------|
| Units  | fraction  | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol         | g/L       | fraction  | fraction |
| Range  | .28 - .89 | 130 - 370 | 3.9 - 9.8 | .335 - .451 | 111 - 151 | .19 - .61 | 0 - .08  |
| Day-35 | .58       | 215       | 2.8       | .341        | 115       | .35       | 0        |
| Day1   | .65       | 229       | 2.8       | .346        | 114       | .31       | 0        |
| Day8   | .54       | 229       | 3.1       | .346        | 114       | .41       | .01      |
| Day15  | .78       | 214       | 3.5       | .379        | 129       | .115      | .075     |
| Day17  | .505      | 284       | 4         | .35         | 118       | .225      | .11      |
| Day43  | .83       | 205       | 7.1       | .365        | 120       | .1        | 0        |

AI443117-22-55 Labs in US Units

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 340 | - 40 | - 70 | - 1.2 | - .7  | - 40 |
| Day-35 | 218   | 33   | 25   | .5    | .2    | 25   |
| Day1   | 210   | 26   | 24   | .6    | .2    | 19   |
| Day8   | 208   | 20   | 21   | .4    | .1    | 10   |
| Day15  | 141   | 20   | 20   | .5    | .2    | 13   |
| Day17  | 140   | 17   | 16   | .3    | .1    | 13   |
| Day43  | 185   | 18   | 32   | .5    | .1    | 15   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | .98      |
| Day1   | 1.04     |
| Day8   | .96      |
| Day15  | 1.01     |
| Day17  | 1.03     |

|                 |           |           |            |             |             |         |       |
|-----------------|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|---------|-------|
| Day43           | 1         |           |            |             |             |         |       |
| Blood chemistry |           |           |            |             |             |         |       |
| ALB             |           |           |            |             |             |         |       |
| Units           | g/dL      |           |            |             |             |         |       |
| Range           | 3.9 - 4.9 |           |            |             |             |         |       |
| Day-35          | 4.1       |           |            |             |             |         |       |
| Day1            | 4.1       |           |            |             |             |         |       |
| Day8            | 4.2       |           |            |             |             |         |       |
| Day15           | 3.7       |           |            |             |             |         |       |
| Day17           | 3.8       |           |            |             |             |         |       |
| Day43           | 4.1       |           |            |             |             |         |       |
| CBC             |           |           |            |             |             |         |       |
|                 | PMNB      | PLAT      | WBC        | HCT         | HB          | LYMPH   | EOS   |
| Units           | %         | x10*9 c/L | x10*3 c/uL | %           | g/dL        | %       | %     |
| Range           | 28 - 89   | 130 - 370 | 3.9 - 9.8  | 33.5 - 45.1 | 11.1 - 15.1 | 19 - 61 | 0 - 8 |
| Day-35          | 58        | 215       | 2.8        | 34.1        | 11.5        | 35      | 0     |
| Day1            | 65        | 229       | 2.8        | 34.6        | 11.4        | 31      | 0     |
| Day8            | 54        | 229       | 3.1        | 34.6        | 11.4        | 41      | 1     |
| Day15           | 78        | 214       | 3.5        | 37.9        | 12.9        | 11.5    | 7.5   |
| Day17           | 50.5      | 284       | 4          | 35          | 11.8        | 22.5    | 11    |
| Day43           | 83        | 205       | 7.1        | 36.5        | 12          | 10      | 0     |

**Subject Identifier:** AI443117-22-83

**Protocol:** AI443117

**Event:** 痔核 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 72)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60mg tablet QD/ASV 100mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 60 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: MIGRAINE HEADACHE; PERIPHERAL VASCULAR: VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITIES; GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS, CHOLECYSTECTOMY(2007), CONSTIPATION, GASTRITIS, HAEMORRHOIDS; HEPATOBILIARY: CHOLECYSTOLITHIASIS; ENDOCRINE-METABOLIC: ANTITHROMBIN 3 DEFICIENCY, HYPERLIPAEEMIA; MUSCULOSKELETAL: LUMBAGO; PSYCHIATRIC: ANXIETY NEUROSIS; OTHER: TOOTHACHE

**Prior and Concomitant Medication(s):** MAGNESIUM; LOXOPROFEN; GUAIAZULENE; CEFIDITOREN; ACETAMINOPHEN; REBAMIPIDE; ESCH/HCTOP; PROBIOTIC; MULTIVITAMIN; ANTIHEMORRHOIDAL TOPICAL; BROTILOLAM; CEFOTIAM; LIDOTP/TRIBEN; PICOSULPHATE; ETIZOLAM; PREGABALIN

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-22-83 は 60 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、虫垂炎、胆嚢切除（2007 年）、便秘、胃炎、痔核及び胆嚢結石症があった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 12892778 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV）100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠のプラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 2、非重篤の有害事象の Grade 1 の下痢が発現した。Day 8、下痢に対してプロバイオティクス、合併症の痔核に対してヒドロコルチゾンの投与が開始された<sup>7</sup>。Day 11、下痢の事象は回復した。プロバイオティクス及びヒドロコルチゾンの投与は Day 11 まで継続された。

Day 46、非重篤の有害事象の Grade 1 の下痢が発現した。

Day 57、非重篤の有害事象の Grade 3 の痔核増悪が発現した。同日（Day 57）、ロキソプロフェン、レバミピド、局所用痔核治療薬の投与が開始され、局所用痔核治療薬は Day 65 まで継続された。

Day 66、被験者は痔核による疼痛及び出血増加のため来院した。長さ約 3 cm の外痔核が認められた（日付不明）<sup>7</sup>。

Day 72、被験者は痔核増悪のため入院し、痔核増悪は重篤な有害事象として報告された。Day 73、痔核の根治手術が実施された。同日（Day 73）、プロバイオティクス、静注用セフォチアム、リドカイン/トリベノシド及び酸化マグネシウム（緩下剤）の投与が開始された。Day 74、ピコスルファートの投与が開始された。Day 75 まで静注用セフォチアムの投与が継続された。治療薬投与に関する措置は取られなかった。Day 84、被験者は退院した（DIMS P.12）<sup>7</sup>。同日（Day 84）、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠のプラセボ錠の最終投与を受け、DCV 60 mg 錠 1 日 1 回 + ASV 100 mg カプセル 1 日 2 回の投与を継続した。Day 136 までプロバイオティクス及び酸化マグネシウムの投与は継続された。Day 141、重篤な有害事象の痔核増悪は回復したと判断された。

本報告書作成時点で、ロキソプロフェン、レバミピド、ピコスルファート及びリドカイン/トリベノシド

の投与は継続中であった。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV プラセボ錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV/ASV の最終投与を Day 168 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、痔核増悪の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：痔核増悪は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>7</sup>。

BMS の因果関係の評価：痔核増悪は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>7</sup>。

#### AI443117-22-83 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 340 | - 40 | - 70 | - 20.5 | - 12   | - 40 |
| Day-35 | 183   | 25   | 14   | 15.4   | 5.1    | 25   |
| Day1   | 167   | 26   | 12   | 10.3   | 3.4    | 26   |
| Day8   | 172   | 19   | 12   | 17.1   | 5.1    | 12   |
| Day15  | 161   | 18   | 10   | 13.7   | 5.1    | 11   |
| Day22  | 157   | 16   | 10   | 12     | 3.4    | 11   |
| Day29  | 153   | 20   | 10   | 12     | 3.4    | 14   |
| Day43  | 146   | 18   | 10   | 12     | 3.4    | 12   |
| Day57  | 157   | 18   | 10   | 10.3   | 3.4    | 12   |
| Day71  | 165   | 18   | 12   | 17.1   | 5.1    | 11   |
| Day85  | 170   | 18   | 9    | 6.8    | 1.7    | 12   |
| Day113 | 170   | 19   | 10   | 13.7   | 3.4    | 10   |
| Day141 | 163   | 21   | 10   | 8.6    | 3.4    | 11   |
| Day169 | 161   | 18   | 9    | 10.3   | 3.4    | 13   |
| Day190 | 150   | 21   | 9    | 13.7   | 3.4    | 13   |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | .94      |
| Day1   | .93      |
| Day8   | .98      |

|        |     |
|--------|-----|
| Day15  | .97 |
| Day22  | .93 |
| Day29  | .97 |
| Day43  | .94 |
| Day57  | .94 |
| Day85  | .99 |
| Day113 | .96 |
| Day141 | .93 |
| Day169 | .96 |
| Day190 | .94 |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-35 | 42      |
| Day1   | 39      |
| Day8   | 41      |
| Day15  | 41      |
| Day22  | 40      |
| Day29  | 40      |
| Day43  | 41      |
| Day57  | 39      |
| Day71  | 42      |
| Day85  | 40      |
| Day113 | 40      |
| Day141 | 41      |
| Day169 | 41      |
| Day190 | 41      |

CBC

|       | PMNB      | PLAT                 | WBC                  | HCT         | HB        | LYMPH     | EOS      |
|-------|-----------|----------------------|----------------------|-------------|-----------|-----------|----------|
| Units | fraction  | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol         | g/L       | fraction  | fraction |
| Range | .28 - .89 | 130 - 370            | 3.9 - 9.8            | .335 - .451 | 111 - 151 | .19 - .61 | 0 - .08  |

|        |      |     |     |      |     |     |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|-----|------|
| Day-35 | .465 | 235 | 3.4 | .401 | 132 | .43 | .015 |
| Day1   | .49  | 203 | 4   | .38  | 126 | .37 | .04  |
| Day8   | .53  | 219 | 3.8 | .38  | 125 | .36 | .04  |
| Day15  | .51  | 248 | 3.6 | .384 | 123 | .42 | .01  |
| Day22  | .5   | 234 | 4.1 | .39  | 126 | .38 | .02  |
| Day29  | .67  | 216 | 3.8 | .378 | 125 | .23 | .02  |
| Day43  | .57  | 243 | 4.5 | .384 | 124 | .32 | .03  |
| Day57  | .51  | 232 | 3.6 | .385 | 123 | .41 | 0    |
| Day71  | .6   | 282 | 3.8 | .389 | 126 | .34 | .01  |
| Day85  | .6   | 318 | 4.1 | .384 | 125 | .3  | .03  |
| Day113 | .35  | 220 | 3.6 | .406 | 130 | .53 | .04  |
| Day141 | .33  | 252 | 3.7 | .385 | 128 | .56 | .04  |
| Day169 | .49  | 224 | 3.8 | .385 | 128 | .43 | .02  |
| Day190 | .5   | 237 | 3.6 | .387 | 129 | .47 | .01  |

**AI443117-22-83 Labs in US Units**

LFT

|        |       |      |      |       |       |      |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 340 | - 40 | - 70 | - 1.2 | - .7  | - 40 |
| Day-35 | 183   | 25   | 14   | .9    | .3    | 25   |
| Day1   | 167   | 26   | 12   | .6    | .2    | 26   |
| Day8   | 172   | 19   | 12   | 1     | .3    | 12   |
| Day15  | 161   | 18   | 10   | .8    | .3    | 11   |
| Day22  | 157   | 16   | 10   | .7    | .2    | 11   |
| Day29  | 153   | 20   | 10   | .7    | .2    | 14   |
| Day43  | 146   | 18   | 10   | .7    | .2    | 12   |
| Day57  | 157   | 18   | 10   | .6    | .2    | 12   |
| Day71  | 165   | 18   | 12   | 1     | .3    | 11   |
| Day85  | 170   | 18   | 9    | .4    | .1    | 12   |
| Day113 | 170   | 19   | 10   | .8    | .2    | 10   |
| Day141 | 163   | 21   | 10   | .5    | .2    | 11   |
| Day169 | 161   | 18   | 9    | .6    | .2    | 13   |
| Day190 | 150   | 21   | 9    | .8    | .2    | 13   |

Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | .94      |
| Day1   | .93      |
| Day8   | .98      |
| Day15  | .97      |
| Day22  | .93      |
| Day29  | .97      |
| Day43  | .94      |
| Day57  | .94      |
| Day85  | .99      |
| Day113 | .96      |
| Day141 | .93      |
| Day169 | .96      |
| Day190 | .94      |

Blood chemistry

| ALB    |           |
|--------|-----------|
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 4.9 |
| Day-35 | 4.2       |
| Day1   | 3.9       |
| Day8   | 4.1       |
| Day15  | 4.1       |
| Day22  | 4         |
| Day29  | 4         |
| Day43  | 4.1       |
| Day57  | 3.9       |
| Day71  | 4.2       |
| Day85  | 4         |
| Day113 | 4         |
| Day141 | 4.1       |
| Day169 | 4.1       |

|        |         |           |            |             |             |         |       |
|--------|---------|-----------|------------|-------------|-------------|---------|-------|
| Day190 | 4.1     |           |            |             |             |         |       |
| CBC    |         |           |            |             |             |         |       |
|        | PMNB    | PLAT      | WBC        | HCT         | HB          | LYMPH   | EOS   |
| Units  | %       | x10*9 c/L | x10*3 c/uL | %           | g/dL        | %       | %     |
| Range  | 28 - 89 | 130 - 370 | 3.9 - 9.8  | 33.5 - 45.1 | 11.1 - 15.1 | 19 - 61 | 0 - 8 |
| Day-35 | 46.5    | 235       | 3.4        | 40.1        | 13.2        | 43      | 1.5   |
| Day1   | 49      | 203       | 4          | 38          | 12.6        | 37      | 4     |
| Day8   | 53      | 219       | 3.8        | 38          | 12.5        | 36      | 4     |
| Day15  | 51      | 248       | 3.6        | 38.4        | 12.3        | 42      | 1     |
| Day22  | 50      | 234       | 4.1        | 39          | 12.6        | 38      | 2     |
| Day29  | 67      | 216       | 3.8        | 37.8        | 12.5        | 23      | 2     |
| Day43  | 57      | 243       | 4.5        | 38.4        | 12.4        | 32      | 3     |
| Day57  | 51      | 232       | 3.6        | 38.5        | 12.3        | 41      | 0     |
| Day71  | 60      | 282       | 3.8        | 38.9        | 12.6        | 34      | 1     |
| Day85  | 60      | 318       | 4.1        | 38.4        | 12.5        | 30      | 3     |
| Day113 | 35      | 220       | 3.6        | 40.6        | 13          | 53      | 4     |
| Day141 | 33      | 252       | 3.7        | 38.5        | 12.8        | 56      | 4     |
| Day169 | 49      | 224       | 3.8        | 38.5        | 12.8        | 43      | 2     |
| Day190 | 50      | 237       | 3.6        | 38.7        | 12.9        | 47      | 1     |



**Subject Identifier:** AI443117-23-291

**Protocol:** AI443117

**Event:** 過量投与 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 145)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 49 YEARS

**Gender:** MALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B, CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** CARDIOVASCULAR: LEFT VENTRICLE HIGH POTENTIAL; RESPIRATORY: PNEUMOTHORAX (20 YEARS OLD); GASTROINTESTINAL: ESOPHAGEAL HIATAL HERNIA, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE(STABLE); HEPATOBILIARY: HEPATIC CYST; ALCOHOL USE: BEER 10 BOTTLES PER 2 OR 3 WEEKS, FROM 16 TO 47 YEARS OLD; TOBACCO USE: 15 CIGARETTES PER A DAY; OTHER: COLONIC POLYP(BENIGNANCY), INTESTINAL RESECTION (NO MALABSORPTION, 17 YEARS OLD)

**Prior and Concomitant Medication(s):** N/A

**臨床概要 :**

被験者 AI443117-23-291 は 49 歳の男性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、肝嚢胞及び結腸ポリープがあった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 199368 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV） 60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV） 100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠のプラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 86、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠のプラセボ錠の最終投与を受け、DCV 60 mg 錠 1 日 1 回 + ASV 100 mg カプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 157、被験者からの口頭での報告と治験薬の残りの錠数に基づき、治験責任医師等は Grade 1 の過量投与（Day 145～155）を重篤な有害事象として報告した<sup>8</sup>。被験者は盲検下で治験薬を過量投与（DCV 2 錠）していた<sup>8</sup>。Day 155、過量投与の事象は介入なしで回復したと報告された。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV のプラセボの最終投与を Day 86 に、DCV 及び ASV の最終投与を Day 163 に受けた。

投与終了後 4 週時点で、HCV RNA の最終値は 25 IU/mL 未満（検出せず）であった。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、過量投与の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報 :

治験責任医師等の因果関係の評価 : 過量投与は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>8</sup>。

BMS の因果関係の評価 : 過量投与は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>8</sup>。

**AI443117-23-291 Labs in SI Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 360 | - 32 | - 69 | - 18.8 | - 5.1  | - 36 |
| Day-35 | 302   | 65   | 41   | 18.8   | 1.7    | 111  |
| Day1   | 270   | 71   | 49   | 20.5   | 1.7    | 130  |
| Day8   | 250   | 34   | 40   | 15.4   | 1.7    | 58   |
| Day15  | 250   | 20   | 33   | 17.1   | 1.7    | 29   |
| Day29  | 229   | 21   | 29   | 17.1   | 1.7    | 35   |
| Day43  | 245   | 19   | 26   | 10.3   | 1.7    | 24   |
| Day57  | 237   | 22   | 28   | 15.4   | 1.7    | 28   |
| Day71  | 246   | 24   | 30   | 13.7   | 1.7    | 34   |
| Day78  | 258   | 23   | 29   | 17.1   | 1.7    | 30   |
| Day87  | 252   | 18   | 26   | 13.7   | 1.7    | 21   |
| Day113 | 312   | 17   | 21   | 8.6    | 1.7    | 19   |
| Day141 | 276   | 19   | 23   | 12     | 1.7    | 19   |
| Day157 | 323   | 20   | 25   | 8.6    | 1.7    | 22   |
| Day164 | 325   | 16   | 24   | 6.8    | 1.7    | 19   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | 1.12     |
| Day1   | 1.11     |
| Day8   | 1.09     |
| Day15  | 1.09     |
| Day29  | 1.07     |
| Day43  | 1.06     |
| Day57  | 1.08     |
| Day71  | 1.04     |
| Day78  | 1.06     |
| Day87  | 1.06     |
| Day113 | 1        |

|        |      |
|--------|------|
| Day141 | 1.01 |
| Day157 | .98  |
| Day164 | .98  |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 51 |
| Day-35 | 43      |
| Day1   | 44      |
| Day8   | 42      |
| Day15  | 42      |
| Day29  | 40      |
| Day43  | 39      |
| Day57  | 43      |
| Day71  | 40      |
| Day78  | 43      |
| Day87  | 39      |
| Day113 | 39      |
| Day141 | 43      |
| Day157 | 46      |
| Day164 | 42      |

CBC

|        |          |           |           |             |           |           |          |
|--------|----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|----------|
|        | PMNB     | PLAT      | WBC       | HCT         | HB        | LYMPH     | EOS      |
| Units  | fraction | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol         | g/L       | fraction  | fraction |
| Range  | .3 - .8  | 131 - 362 | 3.9 - 9.8 | .398 - .518 | 135 - 176 | .09 - .55 | 0 - .06  |
| Day-35 | .523     | 112       | 3.6       | .426        | 142       | .353      | .014     |
| Day1   | .509     | 113       | 3.6       | .439        | 143       | .353      | .024     |
| Day8   | .56      | 125       | 4         | .42         | 142       | .308      | .037     |
| Day15  | .623     | 129       | 4.9       | .409        | 137       | .273      | .024     |
| Day29  | .672     | 151       | 5.6       | .421        | 137       | .196      | .028     |
| Day43  | .627     | 125       | 5.3       | .426        | 142       | .25       | .034     |
| Day57  | .689     | 139       | 6.4       | .408        | 136       | .212      | .011     |
| Day71  | .622     | 130       | 6.8       | .434        | 146       | .237      | .024     |

|        |      |     |     |      |     |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day78  | .622 | 141 | 6.8 | .414 | 139 | .235 | .033 |
| Day87  | .62  | 147 | 4.9 | .423 | 140 | .268 | .019 |
| Day113 | .686 | 114 | 4.4 | .404 | 135 | .2   | .034 |
| Day141 | .595 | 137 | 6.4 | .426 | 141 | .261 | .044 |
| Day157 | .79  | 195 | 8.3 | .434 | 146 | .16  | .02  |
| Day164 | .705 | 181 | 5.9 | .445 | 146 | .189 | .023 |

#### AI443117-23-291 Labs in US Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 360 | - 32 | - 69 | - 1.1 | - .3  | - 36 |
| Day-35 | 302   | 65   | 41   | 1.1   | .1    | 111  |
| Day1   | 270   | 71   | 49   | 1.2   | .1    | 130  |
| Day8   | 250   | 34   | 40   | .9    | .1    | 58   |
| Day15  | 250   | 20   | 33   | 1     | .1    | 29   |
| Day29  | 229   | 21   | 29   | 1     | .1    | 35   |
| Day43  | 245   | 19   | 26   | .6    | .1    | 24   |
| Day57  | 237   | 22   | 28   | .9    | .1    | 28   |
| Day71  | 246   | 24   | 30   | .8    | .1    | 34   |
| Day78  | 258   | 23   | 29   | 1     | .1    | 30   |
| Day87  | 252   | 18   | 26   | .8    | .1    | 21   |
| Day113 | 312   | 17   | 21   | .5    | .1    | 19   |
| Day141 | 276   | 19   | 23   | .7    | .1    | 19   |
| Day157 | 323   | 20   | 25   | .5    | .1    | 22   |
| Day164 | 325   | 16   | 24   | .4    | .1    | 19   |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | 1.12     |
| Day1   | 1.11     |
| Day8   | 1.09     |
| Day15  | 1.09     |

|        |      |
|--------|------|
| Day29  | 1.07 |
| Day43  | 1.06 |
| Day57  | 1.08 |
| Day71  | 1.04 |
| Day78  | 1.06 |
| Day87  | 1.06 |
| Day113 | 1    |
| Day141 | 1.01 |
| Day157 | .98  |
| Day164 | .98  |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/dL    |
| Range  | 4 - 5.1 |
| Day-35 | 4.3     |
| Day1   | 4.4     |
| Day8   | 4.2     |
| Day15  | 4.2     |
| Day29  | 4       |
| Day43  | 3.9     |
| Day57  | 4.3     |
| Day71  | 4       |
| Day78  | 4.3     |
| Day87  | 3.9     |
| Day113 | 3.9     |
| Day141 | 4.3     |
| Day157 | 4.6     |
| Day164 | 4.2     |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB          | LYMPH  | EOS   |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|-------------|-------------|--------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL        | %      | %     |
| Range  | 30 - 80 | 131 - 362            | 3.9 - 9.8             | 39.8 - 51.8 | 13.5 - 17.6 | 9 - 55 | 0 - 6 |
| Day-35 | 52.3    | 112                  | 3.6                   | 42.6        | 14.2        | 35.3   | 1.4   |

|        |      |     |     |      |      |      |     |
|--------|------|-----|-----|------|------|------|-----|
| Day1   | 50.9 | 113 | 3.6 | 43.9 | 14.3 | 35.3 | 2.4 |
| Day8   | 56   | 125 | 4   | 42   | 14.2 | 30.8 | 3.7 |
| Day15  | 62.3 | 129 | 4.9 | 40.9 | 13.7 | 27.3 | 2.4 |
| Day29  | 67.2 | 151 | 5.6 | 42.1 | 13.7 | 19.6 | 2.8 |
| Day43  | 62.7 | 125 | 5.3 | 42.6 | 14.2 | 25   | 3.4 |
| Day57  | 68.9 | 139 | 6.4 | 40.8 | 13.6 | 21.2 | 1.1 |
| Day71  | 62.2 | 130 | 6.8 | 43.4 | 14.6 | 23.7 | 2.4 |
| Day78  | 62.2 | 141 | 6.8 | 41.4 | 13.9 | 23.5 | 3.3 |
| Day87  | 62   | 147 | 4.9 | 42.3 | 14   | 26.8 | 1.9 |
| Day113 | 68.6 | 114 | 4.4 | 40.4 | 13.5 | 20   | 3.4 |
| Day141 | 59.5 | 137 | 6.4 | 42.6 | 14.1 | 26.1 | 4.4 |
| Day157 | 79   | 195 | 8.3 | 43.4 | 14.6 | 16   | 2   |
| Day164 | 70.5 | 181 | 5.9 | 44.5 | 14.6 | 18.9 | 2.3 |

**Subject Identifier:** AI443117-24-10

**Protocol:** AI443117

**Event:**胆嚢障害 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 18)

\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* TBILI GRADE 3 OR 4: GRADE 3 DAY(21) to DAY(24)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death<br><input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)<br><input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> Other significant medical event |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Study Medication/Dose:** Open-label DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks

|                                                                     |                       |                       |                            |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| <b>Treatment Group:</b> Naive Open-label naive GT-1A<br>DCV/ASV/BCV |                       |                       |                            |
| <b>Age:</b> 49 YEARS                                                | <b>Gender:</b> FEMALE | <b>Race:</b> JAPANESE | <b>Ethnicity:</b> JAPANESE |

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1A CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** GASTROINTESTINAL: CONSTIPATION; GENITOURINARY: MENORRHALGIA, MYOMA OF THE UTERUS; HEMATOLOGIC-LYMPHATIC: IRON DEFICIENCY ANAEMIA; MUSCULOSKELETAL: LUMBAGO; DERMATOLOGIC: PRURITUS; PSYCHIATRIC: INSOMNIA; ALCOHOL USE: BEER 700-1050ML/DAY FOR 20YEARS; TOBACCO USE: 3-4/DAY FOR 20YEARS

**Prior and Concomitant Medication(s):** ETIZOLAM; CYANOCOBALAMIN; LOXOPROFEN; REBAMIPIDE; HEPARINOID; BETATP/GENTOP; IRON; DIPHENHYDRAMINE TOPICAL; ELECTROLYTE SOLUTION; LEVOFLOXACIN; MULTIVITAMIN; ECABET; METOCLOPRAMIDE; RABEPRAZOLE; CEFPER/SULBAC; GLUC/LYTESO; ASCORBIC ACID; VITAMIN B; OLOPATADINE; IRSOGLADINE; BROtizolam; DEXAMETHASONE TOPICAL

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-24-10 は 49 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、アルコール摂取（ビール 700～1050 mL/日を 20 年間）及びタバコ使用（3～4 本/日を 20 年間）があった。ベースライン（Day 1）の臨床検査値は HCV RNA 916100 IU/mL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）18 U/L（基準値：NA～42 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）22 U/L（基準値：NA～35 U/L）、総ビリルビン 10.4 µmol/L（基準値：NA～21.9 µmol/L）、直接ビリルビン 2.1 µmol/L（基準値：NA～4.8 µmol/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）29 U/L（基準値：NA～40 U/L）、国際標準化比（INR）0.94（基準値：NA～1.15）、アルカリホスファターゼ 182 U/L（基準値：NA～360 U/L）及びアルブミン 44 g/L（基準値：39～49 g/L）であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回の非盲検下での投与を開始した。

Day 16、被験者は Grade 1 の頭痛を訴え、ロキソプロフェンの投与を開始した。治験薬投与に関する措置は取られなかった。

Day 17、被験者は頭痛、悪寒、腹部膨満感、倦怠感<sup>9</sup>、Grade 1 の腹部圧痛（医師報告用語：心窩部圧痛）及び Grade 3 の発熱（体温 39°C）の症状のため来院した<sup>9</sup>。同日（Day 17）、アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンは正常であった（ALT 13 U/L、AST 18 U/L 及び総ビリルビン 12 µmol/L）。電解質溶液及びレボフロキサシンが投与され、複合ビタミン剤、エカベト、メトクロプラミド及びラベプラゾールの投与が開始された。同日（Day 17）、腹部超音波検査で浮腫が疑われた。腹部コンピュータ断層撮影法（CT）の結果、胆嚢周囲浮腫が認められた。治験薬投与に関する措置は取られなかった。

Day 18、体温がわずかに上昇し 39.3 °C となり<sup>9</sup>、2 回目の腹部超音波検査で胆嚢壁肥厚及び肝門部リンパ節腫脹が認められた。被験者は重篤な有害事象の Grade 3 の胆嚢障害（医師報告用語：胆嚢壁肥厚）と診断された。アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンは正常であった。同日（Day 18）、被験者は入

院し<sup>9</sup>、電解質溶液の投与を受け、セフォペラゾン/スルバクタムの投与を開始した。複合ビタミン剤の投与は Day 18 まで継続された。Day 19、電解質溶液、アスコルビン酸、Gluc/Lyteso 及びビタミン B が投与された。

Day 20、非重篤の有害事象の Grade 2 の高ビリルビン血症（総ビリルビン 49.6  $\mu\text{mol/L}$  及び直接ビリルビン 31  $\mu\text{mol/L}$ ）が発現し、GGT の増加（95 U/L、Grade 1）も認められた。同日（Day 20）の ALT は 42 U/L、AST は 29 U/L であった。

Day 21、高ビリルビン血症の事象は Grade 3 に悪化した（総ビリルビン 67.5  $\mu\text{mol/L}$  及び直接ビリルビン 44.5  $\mu\text{mol/L}$ ）。同日（Day 21）、GGT はさらに 105 U/L（Grade 2）に増加した。ALT は 46 U/L へ、AST は 30 U/L へ増加した。Day 21、3 回目の腹部超音波検査で胆嚢壁肥厚が認められた。同日（Day 21）、発熱、胆嚢障害及び高ビリルビン血症の事象のため治験薬投与は中断された。エカベトの投与は Day 21 まで継続された。

Day 22、総ビリルビン及び直接ビリルビンはさらにそれぞれ 76.3  $\mu\text{mol/L}$ （Grade 3）及び 50.8  $\mu\text{mol/L}$  へ増加した。ALT 及び AST は安定しており、それぞれ 45 U/L 及び 27 U/L であった。同日（Day 22）、イルソグラジンの投与が開始された。同日（Day 22）、頭痛の事象は回復し、ロキソプロフェンの投与は中止された。

Day 24、発熱の事象は回復した。同日（Day 24）、治験責任医師等は Grade 2 の好酸球増加症を非重篤の事象として報告した。同日（Day 24）、4 回目の腹部超音波検査の結果、胆嚢周囲浮腫は回復していた。

Day 25、高ビリルビン血症（総ビリルビン 28  $\mu\text{mol/L}$ 、Grade 1 及び直接ビリルビン 16.9  $\mu\text{mol/L}$ ）の事象は回復したと判断された。電解質溶液、セフォペラゾン/スルバクタム、アスコルビン酸及びビタミン B の投与は Day 24 まで継続された。Day 25、レボフロキサシンの投与が開始された。Day 26、治験薬投与が再開された。

Day 28、イルソグラジンの投与が中止された。

Day 29、5 回目の腹部超音波検査では著明な変化は見られなかった。同日（Day 29）、胆嚢障害の事象は回復したと判断され、被験者は退院した<sup>9</sup>。

Day 31、腹部圧痛の事象は回復した。メトクロプラミド及びラベプラゾールの投与は Day 31 まで継続され、レボフロキサシンの投与は Day 32 まで継続された。

Day 50、好酸球増加症の事象は回復したと報告された。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 85 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、頭痛、腹部圧痛、発熱、胆嚢障害、高ビリルビン血症及び好酸球増加症の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：胆嚢障害は BMS-791325、ダクラタスビル及びアスナプレビルと関連あり<sup>9</sup>。

BMS の因果関係の評価：胆嚢障害は BMS-791325、ダクラタスビル及びアスナプレビルと関連あるかもしれない<sup>9</sup>。

#### AI443117-24-10 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 40 | - 21.9 | - 4.8  | - 42 |
| Day-33 | 189   | 25   | 49   | 12.3   | 2.7    | 25   |



|        |     |    |          |            |            |    |
|--------|-----|----|----------|------------|------------|----|
| Day1   | 182 | 22 | 29       | 10.4       | 2.1        | 18 |
| Day8   | 205 | 15 | 21       | 10.9       | 2.2        | 10 |
| Day15  | 203 | 13 | 17       | 10.8       | 2.1        | 8  |
| Day17  | 222 | 18 | 20       | 12         | 2.9        | 13 |
| Day18  | 253 | 26 | 45, 45   | 18.3, 18.3 | 7.5, 7.5   | 27 |
| Day19  | 282 | 40 | 79       | 25.8       | 13.5       | 40 |
| Day20  | 275 | 29 | 95       | 49.6       | 31         | 42 |
| Day21  | 306 | 30 | 105, 105 | 67.5, 67.5 | 44.5, 44.5 | 46 |
| Day22  | 345 | 27 | 102, 102 | 76.3, 76.3 | 50.8, 50.8 | 45 |
| Day23  | 398 | 34 | 101      | 71         | 47         | 49 |
| Day24  | 365 | 25 | 89       | 39.7       | 25         | 43 |
| Day25  | 358 | 29 | 86       | 28         | 16.9       | 45 |
| Day26  | 330 | 30 | 81, 81   | 22.2, 22.2 | 13.2, 13.2 | 48 |
| Day27  | 314 | 30 | 79       | 21.5       | 12         | 49 |
| Day28  | 307 | 32 | 70       | 23.3       | 11.8       | 48 |
| Day29  | 312 | 28 | 66, 66   | 20.7, 20.7 | 10.9, 10.9 | 45 |
| Day43  | 280 | 34 | 27       | 10.1       | 3.9        | 39 |
| Day50  | 303 | 46 | 26       | 14.2       | 4.1        | 60 |
| Day57  | 312 | 33 | 22       | 9.2        | 2.7        | 46 |
| Day64  | 334 | 46 | 20       | 10.1       | 2.6        | 64 |
| Day71  | 320 | 50 | 22       | 9.4        | NA         | 70 |
| Day86  | 381 | 74 | 33       | 12.5       | 2.7        | 98 |
| Day92  | 333 | 28 | 39       | 11.3       | 2.7        | 41 |
| Day113 | 297 | 17 | 25       | 11.3       | 2.2        | 9  |

## Coagulation

|        |          |
|--------|----------|
| INR    |          |
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-33 | .95      |
| Day1   | .94      |
| Day8   | .95      |
| Day15  | .92      |
| Day17  | 1        |
| Day18  | 1.08     |

|        |      |
|--------|------|
| Day19  | 1.15 |
| Day20  | 1.17 |
| Day21  | 1.1  |
| Day22  | 1.07 |
| Day23  | 1.05 |
| Day24  | 1.01 |
| Day25  | .99  |
| Day26  | 1    |
| Day27  | .98  |
| Day28  | .97  |
| Day29  | .97  |
| Day43  | .95  |
| Day50  | .96  |
| Day57  | .96  |
| Day64  | .96  |
| Day71  | .99  |
| Day86  | .99  |
| Day92  | .98  |
| Day113 | .94  |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-33 | 41      |
| Day1   | 44      |
| Day8   | 45      |
| Day15  | 46      |
| Day17  | 41      |
| Day18  | 42      |
| Day19  | 37      |
| Day20  | 34      |
| Day21  | 32      |
| Day22  | 31      |
| Day23  | 35      |

|        |    |
|--------|----|
| Day24  | 32 |
| Day25  | 35 |
| Day26  | 38 |
| Day27  | 40 |
| Day28  | 38 |
| Day29  | 40 |
| Day43  | 43 |
| Day50  | 47 |
| Day57  | 43 |
| Day64  | 44 |
| Day71  | 40 |
| Day86  | 43 |
| Day92  | 41 |
| Day113 | 46 |

CBC

|        | PMNB      | PLAT                 | WBC                  | HCT       | HB        | LYMPH    | EOS      |
|--------|-----------|----------------------|----------------------|-----------|-----------|----------|----------|
| Units  | fraction  | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol       | g/L       | fraction | fraction |
| Range  | .29 - .83 | 150 - 350            | 3.5 - 8.5            | .35 - .45 | 115 - 150 | .2 - .52 | 0 - .11  |
| Day-33 | .64       | 242                  | 5.01                 | .364      | 121       | .26      | .04      |
| Day1   | .57       | 253                  | 4.83                 | .362      | 119       | .26      | .05      |
| Day8   | .67       | 266                  | 3.9                  | .343      | 109       | .24      | .02      |
| Day15  | .645      | 282                  | 4.82                 | .355      | 117       | .19      | .065     |
| Day17  | .91       | 194                  | 4.68                 | .326      | 107       | .03      | .02      |
| Day18  | .892      | 142                  | 6.24                 | .335      | 111       | .045     | .026     |
| Day19  | .891      | 136                  | 5.12                 | .305      | 101       | .035     | .027     |
| Day20  | .795      | 123                  | 4.59                 | .3        | 99        | .1       | .033     |
| Day21  | .74       | 124                  | 3.99                 | .3        | 99        | .13      | .04      |
| Day22  | .65       | 132                  | 4.22                 | .295      | 97        | .15      | .11      |
| Day23  | .6        | 172                  | 4.68                 | .302      | 98        | .19      | .17      |
| Day24  | .46       | 203                  | 4.38                 | .303      | 97        | .2       | .22      |
| Day25  | .44       | 253                  | 4.09                 | .326      | 105       | .27      | .17      |
| Day28  | .55       | 302                  | 6.27                 | .339      | 108       | .07      | .25      |
| Day29  | .48       | 307                  | 5.17                 | .35       | 113       | .16      | .29      |
| Day43  | .47       | 206                  | 4.57                 | .378      | 118       | .31      | .12      |

|        |     |     |      |      |     |     |     |
|--------|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|
| Day50  | .53 | 181 | 4.75 | .403 | 129 | .27 | .06 |
| Day57  | .52 | 179 | 3.51 | .384 | 127 | .31 | .06 |
| Day64  | .6  | 175 | 4.17 | .394 | 131 | .23 | .08 |
| Day71  | .62 | 150 | 3.61 | .366 | 121 | .21 | .05 |
| Day86  | .52 | 168 | 3.43 | .379 | 127 | .31 | .05 |
| Day92  | .52 | 182 | 4.05 | .366 | 123 | .32 | .05 |
| Day113 | .6  | 189 | 5    | .381 | 126 | .31 | .01 |

**AI443117-24-10 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT      | TBILI    | DBILI      | ALT  |
|--------|-------|------|----------|----------|------------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L      | mg/dL    | mg/dL      | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 40     | - 1.3    | - .28      | - 42 |
| Day-33 | 189   | 25   | 49       | .7       | .16        | 25   |
| Day1   | 182   | 22   | 29       | .6       | .12        | 18   |
| Day8   | 205   | 15   | 21       | .6       | .13        | 10   |
| Day15  | 203   | 13   | 17       | .6       | .12        | 8    |
| Day17  | 222   | 18   | 20       | .7       | .17        | 13   |
| Day18  | 253   | 26   | 45, 45   | 1.1, 1.1 | .44, .44   | 27   |
| Day19  | 282   | 40   | 79       | 1.5      | .79        | 40   |
| Day20  | 275   | 29   | 95       | 2.9      | 1.81       | 42   |
| Day21  | 306   | 30   | 105, 105 | 4, 4     | 2.6, 2.6   | 46   |
| Day22  | 345   | 27   | 102, 102 | 4.5, 4.5 | 2.97, 2.97 | 45   |
| Day23  | 398   | 34   | 101      | 4.2      | 2.75       | 49   |
| Day24  | 365   | 25   | 89       | 2.3      | 1.46       | 43   |
| Day25  | 358   | 29   | 86       | 1.6      | .99        | 45   |
| Day26  | 330   | 30   | 81, 81   | 1.3, 1.3 | .77, .77   | 48   |
| Day27  | 314   | 30   | 79       | 1.3      | .7         | 49   |
| Day28  | 307   | 32   | 70       | 1.4      | .69        | 48   |
| Day29  | 312   | 28   | 66, 66   | 1.2, 1.2 | .64, .64   | 45   |
| Day43  | 280   | 34   | 27       | .6       | .23        | 39   |
| Day50  | 303   | 46   | 26       | .8       | .24        | 60   |
| Day57  | 312   | 33   | 22       | .5       | .16        | 46   |
| Day64  | 334   | 46   | 20       | .6       | .15        | 64   |
| Day71  | 320   | 50   | 22       | .6       | NA         | 70   |

|        |     |    |    |    |     |    |
|--------|-----|----|----|----|-----|----|
| Day86  | 381 | 74 | 33 | .7 | .16 | 98 |
| Day92  | 333 | 28 | 39 | .7 | .16 | 41 |
| Day113 | 297 | 17 | 25 | .7 | .13 | 9  |

Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-33 | .95      |
| Day1   | .94      |
| Day8   | .95      |
| Day15  | .92      |
| Day17  | 1        |
| Day18  | 1.08     |
| Day19  | 1.15     |
| Day20  | 1.17     |
| Day21  | 1.1      |
| Day22  | 1.07     |
| Day23  | 1.05     |
| Day24  | 1.01     |
| Day25  | .99      |
| Day26  | 1        |
| Day27  | .98      |
| Day28  | .97      |
| Day29  | .97      |
| Day43  | .95      |
| Day50  | .96      |
| Day57  | .96      |
| Day64  | .96      |
| Day71  | .99      |
| Day86  | .99      |
| Day92  | .98      |
| Day113 | .94      |

Blood chemistry

| ALB    |           |
|--------|-----------|
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 4.9 |
| Day-33 | 4.1       |
| Day1   | 4.4       |
| Day8   | 4.5       |
| Day15  | 4.6       |
| Day17  | 4.1       |
| Day18  | 4.2       |
| Day19  | 3.7       |
| Day20  | 3.4       |
| Day21  | 3.2       |
| Day22  | 3.1       |
| Day23  | 3.5       |
| Day24  | 3.2       |
| Day25  | 3.5       |
| Day26  | 3.8       |
| Day27  | 4         |
| Day28  | 3.8       |
| Day29  | 4         |
| Day43  | 4.3       |
| Day50  | 4.7       |
| Day57  | 4.3       |
| Day64  | 4.4       |
| Day71  | 4         |
| Day86  | 4.3       |
| Day92  | 4.1       |
| Day113 | 4.6       |

CBC

|        | PMNB    | PLAT      | WBC        | HCT     | HB        | LYMPH   | EOS    |
|--------|---------|-----------|------------|---------|-----------|---------|--------|
| Units  | %       | x10*9 c/L | x10*3 c/uL | %       | g/dL      | %       | %      |
| Range  | 29 - 83 | 150 - 350 | 3.5 - 8.5  | 35 - 45 | 11.5 - 15 | 20 - 52 | 0 - 11 |
| Day-33 | 64      | 242       | 5.01       | 36.4    | 12.1      | 26      | 4      |

|        |      |     |      |      |      |     |     |
|--------|------|-----|------|------|------|-----|-----|
| Day1   | 57   | 253 | 4.83 | 36.2 | 11.9 | 26  | 5   |
| Day8   | 67   | 266 | 3.9  | 34.3 | 10.9 | 24  | 2   |
| Day15  | 64.5 | 282 | 4.82 | 35.5 | 11.7 | 19  | 6.5 |
| Day17  | 91   | 194 | 4.68 | 32.6 | 10.7 | 3   | 2   |
| Day18  | 89.2 | 142 | 6.24 | 33.5 | 11.1 | 4.5 | 2.6 |
| Day19  | 89.1 | 136 | 5.12 | 30.5 | 10.1 | 3.5 | 2.7 |
| Day20  | 79.5 | 123 | 4.59 | 30   | 9.9  | 10  | 3.3 |
| Day21  | 74   | 124 | 3.99 | 30   | 9.9  | 13  | 4   |
| Day22  | 65   | 132 | 4.22 | 29.5 | 9.7  | 15  | 11  |
| Day23  | 60   | 172 | 4.68 | 30.2 | 9.8  | 19  | 17  |
| Day24  | 46   | 203 | 4.38 | 30.3 | 9.7  | 20  | 22  |
| Day25  | 44   | 253 | 4.09 | 32.6 | 10.5 | 27  | 17  |
| Day28  | 55   | 302 | 6.27 | 33.9 | 10.8 | 7   | 25  |
| Day29  | 48   | 307 | 5.17 | 35   | 11.3 | 16  | 29  |
| Day43  | 47   | 206 | 4.57 | 37.8 | 11.8 | 31  | 12  |
| Day50  | 53   | 181 | 4.75 | 40.3 | 12.9 | 27  | 6   |
| Day57  | 52   | 179 | 3.51 | 38.4 | 12.7 | 31  | 6   |
| Day64  | 60   | 175 | 4.17 | 39.4 | 13.1 | 23  | 8   |
| Day71  | 62   | 150 | 3.61 | 36.6 | 12.1 | 21  | 5   |
| Day86  | 52   | 168 | 3.43 | 37.9 | 12.7 | 31  | 5   |
| Day92  | 52   | 182 | 4.05 | 36.6 | 12.3 | 32  | 5   |
| Day113 | 60   | 189 | 5    | 38.1 | 12.6 | 31  | 1   |

**Subject Identifier:** AI443117-24-292

**Protocol:** AI443117

**Event:** 胃静脈瘤出血 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 40)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Open-label DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** EXPR Open-label GT-1A/1B  
DCV/ASV/BCV

**Age:** 60 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: CATARACT, DIZZINESS, DRY EYE, HEADACHE; GASTROINTESTINAL: CHRONIC PANCREATITIS, CONSTIPATION, GASTRITIS; GENITOURINARY: UTERINE MYOMA; ENDOCRINE-METABOLIC: OSTEOPOROSIS; PSYCHIATRIC: MALAISE (THE CAUSE OF IFN INTOLERANT); IMMUNOLOGY/ALLERGIES: CONTRAST MEDIA ALLERGY

**Prior and Concomitant Medication(s):** INTERFERON ALFA 2B; RIBAVIRIN; ELDECALCITOL; DIGESTIVE ENZYMES; CAMOSTAT; MOSAPRIDE; TEPRENONE; ESOMEPRAZOLE; ELECTROLYTE SOLUTION; HYDROXYZINE; METOCLOPRAMIDE; SODIUM BICARBONATE; BETAHISTINE; GLUTATHIONE TOPICAL; REBAMIPIDE; FAMOTIDINE; ALFACALCIDOL; SENNA; OLOPATADINE; LOXOPROFEN; LEVOFLOXACIN; RABEPRAZOLE; DOMPERIDONE; OMEPRAZOLE; CARVEDILOL; CLOTIASZEPAM; APAP/CAFENE/PROMET/SALICY; IRON

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-24-292 は 60 歳の女性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（インターフェロン治療に対する不耐容例）であった。関連する病歴として、胃炎、慢性膵炎及び便秘があり、カモスタットの投与中であった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 16049021 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回の非盲検下での投与を開始した。

Day 2、Grade 2 の悪心が発現した。

Day 7、Grade 2 の上腹部痛が発現した。Day 8、腹部超音波検査の結果は正常であった。

Day 11、非重篤の有害事象の Grade 1 の発熱が発現した。同日（Day 11）、腹部超音波検査及びコンピュータ断層撮影法（CT）では投与開始前の結果からの変化は見られなかった。Day 11、電解質溶液、メトクロプラミド注射及びロキソプロフェンが投与され、レボフロキサシン、メトクロプラミド及びラベプラゾールの投与が開始された。

Day 14、腹部超音波検査では投与開始前の結果からの変化は見られなかった。同日（Day 14）、電解質溶液及びメトクロプラミド注射が再度投与され、ドンペリドンの投与が開始された。

Day 18、腹部超音波検査では投与開始前の結果からの変化は見られなかった。Day 19 までロキソプロフェンの投与は継続され、Day 21 までドンペリドン、メトクロプラミド及びカモスタットの投与は継続された。Day 22、発熱の事象は回復した。レボフロキサシンの投与は Day 22 まで継続された。

Day 38、嘔吐が発現した<sup>10</sup>。Day 40、高度の浮動性めまい及び血液が混じった嘔吐が発現し、被験者は来院した<sup>10</sup>。検査時の血圧は 78/44 mmHg、心拍数は 52 bpm であり、被験者は顔面蒼白であった<sup>10</sup>。同日（Day 40）実施された核磁気共鳴画像法（MRI）では新たな脳出血や梗塞は見られなかったが、CT で出



血が認められた。また、消化管内視鏡検査の結果、胃静脈瘤出血が認められた。同日（Day 40）、被験者は重篤な有害事象の Grade 3 の胃静脈瘤出血と診断され、入院した<sup>10</sup>。同日（Day 40）の臨床検査の結果、ヘモグロビンは 71 g/L（ベースライン値：147 g/L、基準値：115～150 g/L）、赤血球数は  $2.43 \times 10^{12}$  c/L（ベースライン値：NA、基準値： $3.7 \sim 4.9 \times 10^{12}$  c/L）であった。同日（Day 40）、Grade 3 の貧血も発現し、メトクロプラミド、電解質溶液（ラクテック注）及び赤血球濃厚液 2 単位が投与された<sup>10</sup>。同日（Day 40）、オメプラゾール及び電解質溶液（アクチット輸液）の投与及び絶食療法が開始された<sup>10</sup>。胃静脈瘤出血の事象のため治験薬投与は中断された。同日（Day 40）、上腹部痛の事象は回復した。

Day 43、消化管内視鏡検査が再度行われ、止血が確認された。オメプラゾール及び電解質溶液（アクチット輸液）の投与は Day 43 まで継続された。同日（Day 43）、食事が再開された<sup>10</sup>。

Day 44、治験薬投与が再開された。同日（Day 44）、カルベジロール及びラベプラゾールの投与が開始された。

Day 46、悪心の事象は回復した。Day 48、被験者は退院した<sup>10</sup>。

Day 78、消化管内視鏡検査の結果、内視鏡的静脈瘤結紮術の痕跡が見られ、他に胃静脈瘤は認められなかった。同日（Day 78）、ヘモグロビンは 83 g/L、赤血球数は  $3.28 \times 10^{12}$  c/L であった。同日（Day 78）、胃静脈瘤出血の事象は回復したと判断された。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠（1 日 2 回）の最終投与を Day 86 に受けた。

データベース固定時点で、貧血の事象は持続しており、ラベプラゾール及びカルベジロールの投与は継続中であった。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、貧血及び胃静脈瘤出血の事象は治験薬投与と関連なしと判断し、悪心、上腹部痛及び発熱の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：胃静脈瘤出血はダクラタスビル/アスナプレビル/BMS-791325 配合錠と関連なし<sup>10</sup>。

BMS の因果関係の評価：胃静脈瘤出血はダクラタスビル/アスナプレビル/BMS-791325 配合錠と関連なし<sup>10</sup>。

#### AI443117-24-292 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 40 | - 21.9 | - 4.8  | - 42 |
| Day-35 | 160   | 34   | 15   | 14.2   | 2.9    | 35   |
| Day1   | 168   | 56   | 22   | 18.8   | 3.4    | 48   |
| Day3   | 172   | 42   | 24   | 25.1   | 4.8    | 44   |
| Day8   | 154   | 21   | 22   | 13.9   | 2.4    | 16   |
| Day14  | 198   | 23   | 41   | 26.2   | 9.1    | 20   |
| Day18  | 237   | 21   | 43   | 21.2   | 7.5    | 24   |

|        |     |     |    |      |      |     |
|--------|-----|-----|----|------|------|-----|
| Day22  | 216 | 21  | 43 | 16.2 | 4.4  | 18  |
| Day29  | 218 | 21  | 35 | 14.2 | 2.9  | 13  |
| Day36  | 236 | 24  | 27 | 17.6 | 3.2  | 16  |
| Day40  | 141 | 20  | 14 | 13   | 2.9  | 14  |
| Day41  | 133 | 20  | 12 | 16.8 | 3.9  | 14  |
| Day42  | NA  | 19  | NA | NA   | NA   | 12  |
| Day43  | 156 | 21  | 16 | 19.3 | 3.8  | 14  |
| Day44  | 156 | 19  | 14 | 18.1 | 3.8  | 13  |
| Day45  | 164 | 23  | 18 | 24.5 | 5    | 15  |
| Day46  | 150 | 26  | 15 | 21.7 | 4.3  | 15  |
| Day47  | 144 | 24  | 14 | 17.3 | 3.8  | 18  |
| Day57  | 149 | 53  | 14 | 14.4 | 2.4  | 59  |
| Day64  | 182 | 82  | 16 | 15   | 2.4  | 99  |
| Day71  | 182 | 83  | 19 | 13.3 | 2.6  | 109 |
| Day78  | 196 | 117 | 31 | 21.4 | 4.3  | 150 |
| Day80  | 223 | 125 | 36 | 26   | 7.2  | 160 |
| Day87  | 209 | 134 | 53 | 26.2 | 10.8 | 134 |
| Day94  | 210 | 29  | 52 | 13   | 3.1  | 43  |
| Day108 | 194 | 26  | 33 | 14.7 | 2.2  | 19  |

Coagulation

|        |          |
|--------|----------|
| INR    |          |
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | .98      |
| Day1   | 1        |
| Day3   | .97      |
| Day8   | .95      |
| Day14  | 1.12     |
| Day18  | 1.02     |
| Day22  | .99      |
| Day29  | .98      |
| Day36  | .96      |
| Day40  | 1.05     |
| Day41  | 1.05     |

|        |      |
|--------|------|
| Day43  | .99  |
| Day44  | 1    |
| Day45  | .98  |
| Day46  | 1    |
| Day47  | 1    |
| Day57  | .99  |
| Day64  | 1    |
| Day71  | 1.01 |
| Day78  | 1.03 |
| Day80  | 1.03 |
| Day87  | 1    |
| Day94  | .96  |
| Day108 | .98  |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-35 | 42      |
| Day1   | 45      |
| Day3   | 47      |
| Day8   | 43      |
| Day14  | 34      |
| Day18  | 33      |
| Day22  | 35      |
| Day29  | 39      |
| Day36  | 42      |
| Day40  | 32      |
| Day41  | 32      |
| Day43  | 37      |
| Day44  | 35      |
| Day45  | 39      |
| Day46  | 38      |
| Day47  | 37      |
| Day57  | 37      |

|        |    |
|--------|----|
| Day64  | 41 |
| Day71  | 39 |
| Day78  | 41 |
| Day80  | 40 |
| Day87  | 36 |
| Day94  | 39 |
| Day108 | 42 |

CBC

|        | PMNB      | PLAT      | WBC        | HCT        | HB                | LYMPH    | EOS      |
|--------|-----------|-----------|------------|------------|-------------------|----------|----------|
| Units  | fraction  | x10*9 c/L | x10*9 c/L  | vol        | g/L               | fraction | fraction |
| Range  | .29 - .83 | 150 - 350 | 3.5 - 8.5  | .35 - .45  | 115 - 150         | .2 - .52 | 0 - .11  |
| Day-35 | .63       | 137       | 4.34       | .412       | 142               | .27      | .02      |
| Day1   | .5        | 122       | 4.41       | .423       | 147               | .42      | .02      |
| Day3   | .47       | 121       | 4.94       | .426       | 143               | .37      | .01      |
| Day8   | .55       | 136       | 4.3        | .394       | 133               | .38      | .01      |
| Day14  | .83       | 90        | 6.56       | .356       | 120               | .08      | .03      |
| Day18  | .39       | 159       | 5.61       | .333       | 112               | .31      | .2       |
| Day22  | .37       | 216       | 5.18       | .338       | 115               | .32      | .22      |
| Day29  | .32       | 219       | 5.01       | .352       | 119               | .39      | .16      |
| Day36  | .38       | 188       | 4.78       | .359       | 120               | .39      | .1       |
| Day40  | .754      | 175       | 10.11      | .209       | 71, 71            | .165     | .017     |
| Day41  | .619      | 129       | 6.58       | .206       | 73, 73            | .307     | .006     |
| Day42  | .58       | 130       | 5.32       | .22        | 78, 78            | .29      | .03      |
| Day43  | .68       | 144       | 4.01       | .234       | 82, 82            | .21      | .03      |
| Day44  | .62       | 164       | 4.51       | .233       | 78, 78            | .28      | .01      |
| Day45  | .45       | 231       | 4.54       | .255       | 87, 87            | .38      | .06      |
| Day46  | .47       | 195, 206  | 3.62, 4.89 | .245, .233 | 82, 80,<br>80, 82 | .385     | .035     |
| Day47  | .544      | 182       | 3.91       | .222       | 76, 76            | .35      | .031     |
| Day57  | .54       | 170       | 3.85       | .276       | 89                | .29      | .04      |
| Day64  | .53       | 155       | 2.99       | .266       | 84                | .27      | .05      |
| Day71  | .55       | 148       | 2.7        | .263       | 83                | .31      | .04      |
| Day78  | .4        | 164       | 3.24       | .265       | 83, 83            | .49      | .03      |
| Day80  | .57       | 172       | 5.77       | .277       | 87                | .26      | .05      |

|        |     |     |      |      |    |     |      |
|--------|-----|-----|------|------|----|-----|------|
| Day87  | .56 | 176 | 3.52 | .279 | 86 | .29 | .03  |
| Day94  | .57 | 214 | 3.12 | .28  | 87 | .34 | .005 |
| Day108 | .41 | 158 | 2.84 | .278 | 83 | .42 | .04  |

**AI443117-24-292 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 40 | - 1.3 | - .28 | - 42 |
| Day-35 | 160   | 34   | 15   | .8    | .17   | 35   |
| Day1   | 168   | 56   | 22   | 1.1   | .2    | 48   |
| Day3   | 172   | 42   | 24   | 1.5   | .28   | 44   |
| Day8   | 154   | 21   | 22   | .8    | .14   | 16   |
| Day14  | 198   | 23   | 41   | 1.5   | .53   | 20   |
| Day18  | 237   | 21   | 43   | 1.2   | .44   | 24   |
| Day22  | 216   | 21   | 43   | 1     | .26   | 18   |
| Day29  | 218   | 21   | 35   | .8    | .17   | 13   |
| Day36  | 236   | 24   | 27   | 1     | .19   | 16   |
| Day40  | 141   | 20   | 14   | .8    | .17   | 14   |
| Day41  | 133   | 20   | 12   | 1     | .23   | 14   |
| Day42  | NA    | 19   | NA   | NA    | NA    | 12   |
| Day43  | 156   | 21   | 16   | 1.1   | .22   | 14   |
| Day44  | 156   | 19   | 14   | 1.1   | .22   | 13   |
| Day45  | 164   | 23   | 18   | 1.4   | .29   | 15   |
| Day46  | 150   | 26   | 15   | 1.3   | .25   | 15   |
| Day47  | 144   | 24   | 14   | 1     | .22   | 18   |
| Day57  | 149   | 53   | 14   | .8    | .14   | 59   |
| Day64  | 182   | 82   | 16   | .9    | .14   | 99   |
| Day71  | 182   | 83   | 19   | .8    | .15   | 109  |
| Day78  | 196   | 117  | 31   | 1.3   | .25   | 150  |
| Day80  | 223   | 125  | 36   | 1.5   | .42   | 160  |
| Day87  | 209   | 134  | 53   | 1.5   | .63   | 134  |
| Day94  | 210   | 29   | 52   | .8    | .18   | 43   |
| Day108 | 194   | 26   | 33   | .9    | .13   | 19   |

Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-35 | .98      |
| Day1   | 1        |
| Day3   | .97      |
| Day8   | .95      |
| Day14  | 1.12     |
| Day18  | 1.02     |
| Day22  | .99      |
| Day29  | .98      |
| Day36  | .96      |
| Day40  | 1.05     |
| Day41  | 1.05     |
| Day43  | .99      |
| Day44  | 1        |
| Day45  | .98      |
| Day46  | 1        |
| Day47  | 1        |
| Day57  | .99      |
| Day64  | 1        |
| Day71  | 1.01     |
| Day78  | 1.03     |
| Day80  | 1.03     |
| Day87  | 1        |
| Day94  | .96      |
| Day108 | .98      |

Blood chemistry

| ALB    |           |
|--------|-----------|
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 4.9 |
| Day-35 | 4.2       |
| Day1   | 4.5       |

|        |     |
|--------|-----|
| Day3   | 4.7 |
| Day8   | 4.3 |
| Day14  | 3.4 |
| Day18  | 3.3 |
| Day22  | 3.5 |
| Day29  | 3.9 |
| Day36  | 4.2 |
| Day40  | 3.2 |
| Day41  | 3.2 |
| Day43  | 3.7 |
| Day44  | 3.5 |
| Day45  | 3.9 |
| Day46  | 3.8 |
| Day47  | 3.7 |
| Day57  | 3.7 |
| Day64  | 4.1 |
| Day71  | 3.9 |
| Day78  | 4.1 |
| Day80  | 4   |
| Day87  | 3.6 |
| Day94  | 3.9 |
| Day108 | 4.2 |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT     | HB        | LYMPH   | EOS    |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|---------|-----------|---------|--------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %       | g/dL      | %       | %      |
| Range  | 29 - 83 | 150 - 350            | 3.5 - 8.5             | 35 - 45 | 11.5 - 15 | 20 - 52 | 0 - 11 |
| Day-35 | 63      | 137                  | 4.34                  | 41.2    | 14.2      | 27      | 2      |
| Day1   | 50      | 122                  | 4.41                  | 42.3    | 14.7      | 42      | 2      |
| Day3   | 47      | 121                  | 4.94                  | 42.6    | 14.3      | 37      | 1      |
| Day8   | 55      | 136                  | 4.3                   | 39.4    | 13.3      | 38      | 1      |
| Day14  | 83      | 90                   | 6.56                  | 35.6    | 12        | 8       | 3      |
| Day18  | 39      | 159                  | 5.61                  | 33.3    | 11.2      | 31      | 20     |
| Day22  | 37      | 216                  | 5.18                  | 33.8    | 11.5      | 32      | 22     |
| Day29  | 32      | 219                  | 5.01                  | 35.2    | 11.9      | 39      | 16     |

|        |      |          |            |            |                   |      |     |
|--------|------|----------|------------|------------|-------------------|------|-----|
| Day36  | 38   | 188      | 4.78       | 35.9       | 12                | 39   | 10  |
| Day40  | 75.4 | 175      | 10.11      | 20.9       | 7.1, 7.1          | 16.5 | 1.7 |
| Day41  | 61.9 | 129      | 6.58       | 20.6       | 7.3, 7.3          | 30.7 | .6  |
| Day42  | 58   | 130      | 5.32       | 22         | 7.8, 7.8          | 29   | 3   |
| Day43  | 68   | 144      | 4.01       | 23.4       | 8.2, 8.2          | 21   | 3   |
| Day44  | 62   | 164      | 4.51       | 23.3       | 7.8, 7.8          | 28   | 1   |
| Day45  | 45   | 231      | 4.54       | 25.5       | 8.7, 8.7          | 38   | 6   |
| Day46  | 47   | 195, 206 | 3.62, 4.89 | 24.5, 23.3 | 8.2, 8, 8,<br>8.2 | 38.5 | 3.5 |
| Day47  | 54.4 | 182      | 3.91       | 22.2       | 7.6, 7.6          | 35   | 3.1 |
| Day57  | 54   | 170      | 3.85       | 27.6       | 8.9               | 29   | 4   |
| Day64  | 53   | 155      | 2.99       | 26.6       | 8.4               | 27   | 5   |
| Day71  | 55   | 148      | 2.7        | 26.3       | 8.3               | 31   | 4   |
| Day78  | 40   | 164      | 3.24       | 26.5       | 8.3, 8.3          | 49   | 3   |
| Day80  | 57   | 172      | 5.77       | 27.7       | 8.7               | 26   | 5   |
| Day87  | 56   | 176      | 3.52       | 27.9       | 8.6               | 29   | 3   |
| Day94  | 57   | 214      | 3.12       | 28         | 8.7               | 34   | .5  |
| Day108 | 41   | 158      | 2.84       | 27.8       | 8.3               | 42   | 4   |



**Subject Identifier:** AI443117-24-9

**Protocol:** AI443117

**Event:** 胆嚢障害 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 11)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 46 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: HYPERMETROPIA, MIGRAINE;  
GASTROINTESTINAL: GASTRITIS; GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY;  
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SYNDROME; ALCOHOL USE: BEER 5000ML/WEEK FOR 23YEARS; TOBACCO USE: 3/DAY FOR 2 YEARS; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: FOOD ALLERGIES(BUCKWHEAT,JEW'S-EAR,GRAPEFRUIT,ORANGE)

**Prior and Concomitant Medication(s):** APAP/CAFENE/PROMET/SALICY; CARBOCYSTEINE; CEFCAPENE PIVOXIL; DIMEMORFAN; FAMOTIDINE; BETATP/GENTOP; LOXOPROFEN; ELECTROLYTE SOLUTION; SODIUM CHLORIDE; CLOZIAZEPAM; GLUC/LYTESO; METOCLOPRAMIDE; RABEPRAZOLE; HYDROXYZINE; TIPEPIDINE; CEFPER/SULBAC; SENNA; ASCORBIC ACID; VITAMIN B; BROTILOLAM; LEVOFLOXACIN; OLOPATADINE; NARATRIPTAN; ZOLMITRIPTAN; MAGNESIUM; DIPHENHYDRAMINE TOPICAL; HERBS; BETAMETHASONE TOPICAL; KETOPROFEN TOPICAL; RETINOL; SALICYLIC ACID TOPICAL; SUMATRIPTAN

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-24-9 は 46 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、胃炎、子宮全摘、アルコール摂取（ビール 5000 mL/週を 23 年間）及びタバコ使用（3 本/日を 2 年間）があった。ベースライン（Day 1）の臨床検査値は HCV RNA 3386661 IU/mL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）46 U/L（Grade 0、基準値：NA～42 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）36 U/L（Grade 0、基準値：NA～35 U/L）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）34 U/L（基準値：NA～40 U/L）、総ビリルビン 11.8  $\mu$ mol/L（基準値：NA～21.9  $\mu$ mol/L）及び直接ビリルビン 2.4  $\mu$ mol/L（基準値：NA～4.8  $\mu$ mol/L）であった。ベースラインのアルカリホスファターゼは 169 U/L（基準値：NA～360 U/L）、アルブミンは 41 g/L（基準値：39～49 g/L）、国際標準化比（INR）は 0.97（基準値：NA～1.15）であり、いずれもベースライン及び試験期間をとって正常であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 10、被験者は軽度の関節痛、悪寒及び発熱（体温 38.6℃）のため来院した<sup>11</sup>。同日（Day 10）、Grade 1 の高ビリルビン血症（総ビリルビン 24.3  $\mu$ mol/L 及び直接ビリルビン 5.5  $\mu$ mol/L）及び Grade 3 の発熱が発現した。同日（Day 10）、ロキソプロフェンが投与された。

Day 11、高度の悪寒、頭痛及び発熱（体温 40℃）のため来院した<sup>11</sup>。同日（Day 11）に実施された血液培養及びインフルエンザ検査の結果は陰性であった。同日（Day 11）、腹部超音波検査の結果、急性肝障害が疑われ、コンピュータ断層撮影法（CT）の結果、腹水が認められ、急性肝障害が疑われた。同日（Day 11）、C-反応性蛋白（CRP）は 8.5 mg/L（ベースライン値：NA、基準値：NA～3 mg/L）であった。同日（Day 11）、被験者は Grade 1 の腹水及び Grade 3 の胆嚢障害と診断され、入院した<sup>11</sup>。同日

(Day 11)、電解質溶液が投与され、氷嚢での冷却が Day 12 まで継続された。

同日 (Day 12)、発熱 (体温 39 °C) を伴う頭痛、悪心及び心窩部痛が発現した<sup>11</sup>。同日 (Day 12)、Gluc/Lyteso の投与が開始され、Day 13 まで継続された。

Day 14、Grade 1 の便秘が発現した。同日 (Day 14)、腹部超音波検査の結果、胆嚢壁肥厚及び腹水が認められ、CT の結果、胸水及び腹水が認められた。Day 14、高ビリルビン血症の事象は Grade 2 に悪化した (総ビリルビン 44.1 µmol/L 及び直接ビリルビン 23.4 µmol/L)。同日 (Day 14)、GGT は 70 U/L (Grade 1) に増加した。同日 (Day 14)、被験者は Grade 1 の胸水と診断された。同日 (Day 14)、発熱の事象は介入なしで回復した。胆嚢障害のため治験薬投与は中断された。Day 16、高ビリルビン血症 (総ビリルビン 17.8 µmol/L 及び直接ビリルビン 7.2 µmol/L) の事象は介入なしで回復した。ロキソプロフェンの投与は Day 16 まで継続された。

Day 17、食道胃十二指腸内視鏡検査にて萎縮性胃炎及び十二指腸炎が認められた。

Day 18、CT にて胸水及び腹水の改善が認められた。同日 (Day 18)、胸水の事象は回復した。

Day 19、Grade 1 の上腹部痛が発現した。

Day 20、治験薬投与が再開された。Day 21、氷嚢での冷却が行われた。

Day 25、胆嚢障害の事象は回復したと判断され、被験者は退院した (DIMS P.185)<sup>11</sup>。

Day 28、腹水の事象は回復した。Day 41、上腹部痛の事象は回復した。Day 63、便秘の事象は回復した。

Day 86、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を受け、DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

投与終了後 8 週時点で、HCV RNA の最終値は 25 U/L 未満 (検出せず) であった。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 86 に受け、DCV プラセボ及び ASV プラセボの最終投与を Day 170 に受けた。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、胆嚢障害、発熱及び高ビリルビン血症の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：胆嚢障害は盲検下での治験薬投与と関連あり。発熱及び高ビリルビン血症は評価未実施<sup>11</sup>。

BMS の因果関係の評価：胆嚢障害、発熱及び高ビリルビン血症は治験薬投与と関連あるかもしれない<sup>11</sup>。

#### AI443117-24-9 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST    | GGT    | TBILI      | DBILI      | ALT    |
|--------|-------|--------|--------|------------|------------|--------|
| Units  | U/L   | U/L    | U/L    | umol/L     | umol/L     | U/L    |
| Range  | - 360 | - 35   | - 40   | - 21.9     | - 4.8      | - 42   |
| Day-33 | 172   | 37     | 30     | 7.7        | 1.7        | 41     |
| Day1   | 169   | 36     | 34     | 11.8       | 2.4        | 46     |
| Day10  | 179   | 17, 17 | 28, 28 | 24.3, 24.3 | 5.5, 5.5   | 18, 18 |
| Day11  | NA    | 16, 16 | 30, 30 | 30.3, 30.3 | 10.4, 10.4 | 16, 16 |
| Day12  | 165   | 15     | 37     | 17.4       | 6.5        | 18     |
| Day13  | 188   | 14     | 51     | 22.7       | 9.9        | 19     |

|        |     |        |        |            |            |        |
|--------|-----|--------|--------|------------|------------|--------|
| Day14  | 265 | 14, 14 | 70, 70 | 44.1, 44.1 | 23.4, 23.4 | 25, 25 |
| Day15  | 241 | 13     | 55     | 35.2       | 19         | 22     |
| Day16  | 241 | 11     | 52     | 17.8       | 7.2        | 19     |
| Day18  | 246 | 13     | 52     | 14.9       | 5.5        | 16     |
| Day20  | 253 | 18     | 52     | 11.3       | 4.1        | 19     |
| Day21  | 254 | 18, 18 | 56, 56 | 20.2, 20.2 | 6.2, 6.2   | 18, 18 |
| Day22  | 263 | 26     | 52     | 28.7       | 8.4        | 23     |
| Day23  | 234 | 23     | 43     | 17.8       | NA         | 24     |
| Day24  | 223 | 18     | 40     | 12.1       | 3.8        | 21     |
| Day25  | 226 | 19, 19 | 39, 39 | 19.8, 19.8 | 5.5, 5.5   | 21, 21 |
| Day28  | 209 | 17     | 32     | 13.5       | 3.6        | 19     |
| Day31  | 186 | 15     | 26     | 15.4       | 3.8        | 15     |
| Day45  | 176 | 18     | 17     | 22.9       | 4.8        | 14     |
| Day52  | 164 | 20     | 14     | 17.8       | 3.8        | 20     |
| Day59  | 152 | 24     | 14     | 16.2       | 3.2        | 30     |
| Day72  | 173 | 43     | 14     | 15.9       | 3.1        | 63     |
| Day79  | 176 | 49     | NA     | 19.2       | 3.9        | 84     |
| Day87  | 186 | 57     | 16     | 24.5       | 5.3        | 101    |
| Day94  | 190 | 20     | 23     | 15.6       | 2.9        | 35     |
| Day115 | 166 | 15     | 19     | 16.9       | 3.4        | 11     |
| Day143 | 170 | 15     | 14     | 19         | 3.8        | 10     |
| Day171 | 188 | 14     | 12     | 15.6       | 3.2        | 9      |
| Day199 | 181 | 15     | 11     | 9.6        | 1.7        | 11     |

## Coagulation

|        |          |
|--------|----------|
|        | INR      |
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-33 | .95      |
| Day1   | .97      |
| Day10  | .95      |
| Day12  | 1.1      |
| Day13  | 1.11     |
| Day15  | 1.15     |
| Day16  | 1.12     |

|        |      |
|--------|------|
| Day18  | 1.05 |
| Day20  | 1.05 |
| Day21  | 1.02 |
| Day22  | 1.03 |
| Day23  | 1.01 |
| Day24  | .99  |
| Day25  | .97  |
| Day28  | .98  |
| Day31  | .95  |
| Day45  | .98  |
| Day52  | .98  |
| Day59  | .95  |
| Day72  | .98  |
| Day79  | 1    |
| Day87  | .99  |
| Day94  | .96  |
| Day115 | .92  |
| Day143 | .92  |
| Day171 | .92  |
| Day199 | .9   |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-33 | 39      |
| Day1   | 41      |
| Day10  | 43      |
| Day11  | 37      |
| Day12  | 32      |
| Day13  | 28      |
| Day15  | 26      |
| Day16  | 25      |
| Day18  | 31      |
| Day20  | 39      |

|        |    |
|--------|----|
| Day21  | 40 |
| Day22  | 39 |
| Day23  | 37 |
| Day24  | 35 |
| Day25  | 39 |
| Day28  | 40 |
| Day31  | 40 |
| Day45  | 43 |
| Day52  | 40 |
| Day59  | 39 |
| Day72  | 39 |
| Day79  | 38 |
| Day87  | 39 |
| Day94  | 41 |
| Day115 | 43 |
| Day143 | 43 |
| Day171 | 42 |
| Day199 | 43 |

CBC

|        | PMNB      | PLAT         | NEUT     | WBC          | HCT       | HB        | LYMPH    | EOS      |
|--------|-----------|--------------|----------|--------------|-----------|-----------|----------|----------|
| Units  | fraction  | x10*9<br>c/L | fraction | x10*9<br>c/L | vol       | g/L       | fraction | fraction |
| Range  | .29 - .83 | 150 - 350    | .29 - .7 | 3.5 - 8.5    | .35 - .45 | 115 - 150 | .2 - .52 | 0 - .11  |
| Day-33 | .46       | 131          | NA       | 3.16         | .45       | 158       | .41      | .01      |
| Day1   | .6        | 180          | NA       | 5.04         | .428      | 146       | .31      | .02      |
| Day10  | .72       | 181          | NA       | 4.51, 4.51   | .434      | 147       | .21      | .02      |
| Day11  | .86       | 146          | NA       | 7.06, 7.06   | .417      | 142       | .085     | .01      |
| Day12  | .821      | 111          | NA       | 5.48         | .37       | 130       | .084     | .029     |
| Day13  | .73       | 110          | NA       | 6.09         | .36       | 126       | .12      | .049     |
| Day14  | .705      | 136          | NA       | 7.8, 7.8     | .416      | 142       | .125     | .065     |
| Day15  | .63       | 126          | NA       | 6.5          | .383      | 130       | .18      | .115     |
| Day16  | .48       | 146          | NA       | 4.4          | .385      | 130       | .28      | .16      |
| Day18  | .41       | 177          | NA       | 4.56         | .379      | 130       | .33      | .1       |
| Day20  | .36       | 211          | NA       | 5.5          | .38       | 135       | .404     | .144     |

|        |      |     |     |            |      |     |          |          |
|--------|------|-----|-----|------------|------|-----|----------|----------|
| Day21  | .43  | 234 | .33 | 5.38, 5.38 | .415 | 144 | .27, .27 | .22, .22 |
| Day22  | .39  | 245 | NA  | 6.44       | .434 | 149 | .15      | .34      |
| Day23  | .21  | 227 | NA  | 6.29       | .395 | 135 | .35      | .38      |
| Day24  | .33  | 225 | NA  | 5.85       | .399 | 134 | .35      | .22      |
| Day25  | .4   | 236 | .32 | 5.68, 5.68 | .39  | 134 | .35, .35 | .2, .2   |
| Day28  | .46  | 222 | NA  | 4.54       | .388 | 132 | .38      | .09      |
| Day31  | .22  | 232 | NA  | 4.4        | .379 | 130 | .445     | .195     |
| Day45  | .44  | 161 | NA  | 4.54       | .406 | 135 | .36      | .09      |
| Day52  | .45  | 178 | NA  | 4.27       | .389 | 131 | .43      | .03      |
| Day59  | .39  | 181 | NA  | 3.24       | .371 | 121 | .47      | .03      |
| Day72  | .48  | 180 | NA  | 3.59       | .377 | 125 | .41      | .02      |
| Day79  | .45  | 178 | NA  | 3.47       | .357 | 125 | .35      | .02      |
| Day87  | .505 | 200 | NA  | 4.16       | .373 | 125 | .32      | .06      |
| Day94  | .39  | 198 | NA  | 4.74       | .386 | 130 | .44      | .05      |
| Day115 | .49  | 175 | NA  | 3.8        | .357 | 120 | .38      | .01      |
| Day143 | .62  | 175 | NA  | 5.14       | .375 | 123 | .31      | 0        |
| Day171 | .5   | 181 | NA  | 4.71       | .365 | 124 | .4       | .01      |
| Day199 | .41  | 165 | NA  | 4.25       | .363 | 122 | .49      | .03      |

**AI443117-24-9 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST    | GGT    | TBILI    | DBILI      | ALT    |
|--------|-------|--------|--------|----------|------------|--------|
| Units  | U/L   | U/L    | U/L    | mg/dL    | mg/dL      | U/L    |
| Range  | - 360 | - 35   | - 40   | - 1.3    | - .28      | - 42   |
| Day-33 | 172   | 37     | 30     | .5       | .1         | 41     |
| Day1   | 169   | 36     | 34     | .7       | .14        | 46     |
| Day10  | 179   | 17, 17 | 28, 28 | 1.4, 1.4 | .32, .32   | 18, 18 |
| Day11  | NA    | 16, 16 | 30, 30 | 1.8, 1.8 | .61, .61   | 16, 16 |
| Day12  | 165   | 15     | 37     | 1        | .38        | 18     |
| Day13  | 188   | 14     | 51     | 1.3      | .58        | 19     |
| Day14  | 265   | 14, 14 | 70, 70 | 2.6, 2.6 | 1.37, 1.37 | 25, 25 |
| Day15  | 241   | 13     | 55     | 2.1      | 1.11       | 22     |
| Day16  | 241   | 11     | 52     | 1        | .42        | 19     |
| Day18  | 246   | 13     | 52     | .9       | .32        | 16     |
| Day20  | 253   | 18     | 52     | .7       | .24        | 19     |

|        |     |        |        |          |          |        |
|--------|-----|--------|--------|----------|----------|--------|
| Day21  | 254 | 18, 18 | 56, 56 | 1.2, 1.2 | .36, .36 | 18, 18 |
| Day22  | 263 | 26     | 52     | 1.7      | .49      | 23     |
| Day23  | 234 | 23     | 43     | 1        | NA       | 24     |
| Day24  | 223 | 18     | 40     | .7       | .22      | 21     |
| Day25  | 226 | 19, 19 | 39, 39 | 1.2, 1.2 | .32, .32 | 21, 21 |
| Day28  | 209 | 17     | 32     | .8       | .21      | 19     |
| Day31  | 186 | 15     | 26     | .9       | .22      | 15     |
| Day45  | 176 | 18     | 17     | 1.3      | .28      | 14     |
| Day52  | 164 | 20     | 14     | 1        | .22      | 20     |
| Day59  | 152 | 24     | 14     | 1        | .19      | 30     |
| Day72  | 173 | 43     | 14     | .9       | .18      | 63     |
| Day79  | 176 | 49     | NA     | 1.1      | .23      | 84     |
| Day87  | 186 | 57     | 16     | 1.4      | .31      | 101    |
| Day94  | 190 | 20     | 23     | .9       | .17      | 35     |
| Day115 | 166 | 15     | 19     | 1        | .2       | 11     |
| Day143 | 170 | 15     | 14     | 1.1      | .22      | 10     |
| Day171 | 188 | 14     | 12     | .9       | .19      | 9      |
| Day199 | 181 | 15     | 11     | .6       | .1       | 11     |

## Coagulation

|        |          |
|--------|----------|
|        | INR      |
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-33 | .95      |
| Day1   | .97      |
| Day10  | .95      |
| Day12  | 1.1      |
| Day13  | 1.11     |
| Day15  | 1.15     |
| Day16  | 1.12     |
| Day18  | 1.05     |
| Day20  | 1.05     |
| Day21  | 1.02     |
| Day22  | 1.03     |
| Day23  | 1.01     |

|        |     |
|--------|-----|
| Day24  | .99 |
| Day25  | .97 |
| Day28  | .98 |
| Day31  | .95 |
| Day45  | .98 |
| Day52  | .98 |
| Day59  | .95 |
| Day72  | .98 |
| Day79  | 1   |
| Day87  | .99 |
| Day94  | .96 |
| Day115 | .92 |
| Day143 | .92 |
| Day171 | .92 |
| Day199 | .9  |

Blood chemistry

|        |           |
|--------|-----------|
|        | ALB       |
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 4.9 |
| Day-33 | 3.9       |
| Day1   | 4.1       |
| Day10  | 4.3       |
| Day11  | 3.7       |
| Day12  | 3.2       |
| Day13  | 2.8       |
| Day15  | 2.6       |
| Day16  | 2.5       |
| Day18  | 3.1       |
| Day20  | 3.9       |
| Day21  | 4         |
| Day22  | 3.9       |
| Day23  | 3.7       |
| Day24  | 3.5       |
| Day25  | 3.9       |



|        |     |
|--------|-----|
| Day28  | 4   |
| Day31  | 4   |
| Day45  | 4.3 |
| Day52  | 4   |
| Day59  | 3.9 |
| Day72  | 3.9 |
| Day79  | 3.8 |
| Day87  | 3.9 |
| Day94  | 4.1 |
| Day115 | 4.3 |
| Day143 | 4.3 |
| Day171 | 4.2 |
| Day199 | 4.3 |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | NEUT    | WBC                      | HCT     | HB        | LYMPH   | EOS    |
|--------|---------|----------------------|---------|--------------------------|---------|-----------|---------|--------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | %       | x10 <sup>3</sup><br>c/uL | %       | g/dL      | %       | %      |
| Range  | 29 - 83 | 150 - 350            | 29 - 70 | 3.5 - 8.5                | 35 - 45 | 11.5 - 15 | 20 - 52 | 0 - 11 |
| Day-33 | 46      | 131                  | NA      | 3.16                     | 45      | 15.8      | 41      | 1      |
| Day1   | 60      | 180                  | NA      | 5.04                     | 42.8    | 14.6      | 31      | 2      |
| Day10  | 72      | 181                  | NA      | 4.51, 4.51               | 43.4    | 14.7      | 21      | 2      |
| Day11  | 86      | 146                  | NA      | 7.06, 7.06               | 41.7    | 14.2      | 8.5     | 1      |
| Day12  | 82.1    | 111                  | NA      | 5.48                     | 37      | 13        | 8.4     | 2.9    |
| Day13  | 73      | 110                  | NA      | 6.09                     | 36      | 12.6      | 12      | 4.9    |
| Day14  | 70.5    | 136                  | NA      | 7.8, 7.8                 | 41.6    | 14.2      | 12.5    | 6.5    |
| Day15  | 63      | 126                  | NA      | 6.5                      | 38.3    | 13        | 18      | 11.5   |
| Day16  | 48      | 146                  | NA      | 4.4                      | 38.5    | 13        | 28      | 16     |
| Day18  | 41      | 177                  | NA      | 4.56                     | 37.9    | 13        | 33      | 10     |
| Day20  | 36      | 211                  | NA      | 5.5                      | 38      | 13.5      | 40.4    | 14.4   |
| Day21  | 43      | 234                  | 33      | 5.38, 5.38               | 41.5    | 14.4      | 27, 27  | 22, 22 |
| Day22  | 39      | 245                  | NA      | 6.44                     | 43.4    | 14.9      | 15      | 34     |
| Day23  | 21      | 227                  | NA      | 6.29                     | 39.5    | 13.5      | 35      | 38     |
| Day24  | 33      | 225                  | NA      | 5.85                     | 39.9    | 13.4      | 35      | 22     |
| Day25  | 40      | 236                  | 32      | 5.68, 5.68               | 39      | 13.4      | 35, 35  | 20, 20 |

|        |      |     |    |      |      |      |      |      |
|--------|------|-----|----|------|------|------|------|------|
| Day28  | 46   | 222 | NA | 4.54 | 38.8 | 13.2 | 38   | 9    |
| Day31  | 22   | 232 | NA | 4.4  | 37.9 | 13   | 44.5 | 19.5 |
| Day45  | 44   | 161 | NA | 4.54 | 40.6 | 13.5 | 36   | 9    |
| Day52  | 45   | 178 | NA | 4.27 | 38.9 | 13.1 | 43   | 3    |
| Day59  | 39   | 181 | NA | 3.24 | 37.1 | 12.1 | 47   | 3    |
| Day72  | 48   | 180 | NA | 3.59 | 37.7 | 12.5 | 41   | 2    |
| Day79  | 45   | 178 | NA | 3.47 | 35.7 | 12.5 | 35   | 2    |
| Day87  | 50.5 | 200 | NA | 4.16 | 37.3 | 12.5 | 32   | 6    |
| Day94  | 39   | 198 | NA | 4.74 | 38.6 | 13   | 44   | 5    |
| Day115 | 49   | 175 | NA | 3.8  | 35.7 | 12   | 38   | 1    |
| Day143 | 62   | 175 | NA | 5.14 | 37.5 | 12.3 | 31   | 0    |
| Day171 | 50   | 181 | NA | 4.71 | 36.5 | 12.4 | 40   | 1    |
| Day199 | 41   | 165 | NA | 4.25 | 36.3 | 12.2 | 49   | 3    |

**Subject Identifier:** AI443117-24-98

**Protocol:** AI443117

**Event:**胆嚢障害 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 16); 高ビリルビン血症 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 18)

\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* TBILI GRADE 3 OR 4: GRADE 3 DAY(17) to DAY(18) GRADE 4 DAY(18) to DAY(21) GRADE 3 DAY(21) to DAY(23)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death<br><input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br><input checked="" type="checkbox"/> Other significant medical event |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 66 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** GASTROINTESTINAL: GALLBLADDER ADENOMYOMATOSIS, HERNIA SURGERY, LARGE INTESTINAL POLYPECTOMY; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: POLLENOSIS

**Prior and Concomitant Medication(s):** LOXOPROFEN; ELECTROLYTE SOLUTION; LEVOFLOXACIN; FAMOTIDINE; METOCLOPRAMIDE; TEPRENONE; OLOPATADINE; GLUC/LYTESO; CEFPER/SULBAC; ASCORBIC ACID; VITAMIN B; ALBUMIN; BROtizolam

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-24-98 は 66 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、胆嚢腺筋症、ヘルニア手術及び大腸ポリープ切除があった。ベースライン（Day 1）の臨床検査値は HCV RNA 11447186 IU/mL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）50 U/L（基準値：NA～42 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）43 U/L（基準値：NA～35 U/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）339 U/L（基準値：NA～360 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）28 U/L（基準値：NA～40 U/L）、総ビリルビン 15 µmol/L（基準値：NA～21.9 µmol/L）、直接ビリルビン 2.6 µmol/L（基準値：NA～4.8 µmol/L）、アルブミン 43 g/L（基準値：39～49 g/L）及び国際標準化比（INR）0.96（基準値：NA～1.14）であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 14、Grade 1 の心窩部不快感及び Grade 1 の発熱（体温 37°C）が発現した。同日（Day 14）、ロキソプロフェンが投与された。

Day 15、腹部超音波検査の結果、胆嚢壁及び門脈壁の肥厚、肝門部リンパ節腫脹並びに脾腫が認められた。同日（Day 15）、被験者は Grade 2 の胆嚢障害と診断され、テブレノン、メトクロプラミド、レボフロキサシン、ファモチジン、オロパタジン及び電解質溶液の投与を開始した。

Day 16、腹部超音波検査の結果、胆嚢壁及び門脈壁の肥厚の増悪が認められた。同日（Day 16）、コンピュータ断層撮影法（CT）にて腹水、肝臓及び脾臓の腫大、浮腫性胆嚢壁肥厚並びに骨盤内腹水が認められた。同日（Day 16）、胆嚢障害の事象は Grade 3 へ、腹水の事象は Grade 1 へ悪化したため、被験者は入院した<sup>12</sup>。同日（Day 16）、Gluc/Lyteso 及び cefper/スルバクタムの投与が開始された。レボフロキサシンの投与は Day 16 まで継続された。高ビリルビン血症の事象のため治験薬投与は一旦中断された後、高ビリルビン血症及び胆嚢障害の事象のため中止された。DCV/ASV/BCV 配合錠及び DCV プラセボ及び ASV プラセボの最終投与日は Day 16 であった。

Day 17、非重篤の有害事象の Grade 3 の高ビリルビン血症（総ビリルビン 57.1 µmol 及び直接ビリルビン

35.6 µmol) が発現した。同日 (Day 17)、GGT も 117 U/L (Grade 2) に増加した。Day 17、血液培養の結果は陰性であった。同日 (Day 17)、ビタミン B 及びアスコルビン酸の投与が開始された。

Day 18、高ビリルビン血症の事象は Grade 4 (総ビリルビン 110.3 µmol/L 及び直接ビリルビン 71.8 µmol/L) に悪化した。同日 (Day 18)、GGT は 132 U/L (Grade 2) に増加し、腹部超音波検査にて胆嚢壁肥厚及び腹水が認められた。

Day 19、総ビリルビン及び直接ビリルビンはさらに増加し、それぞれ 126.5 µmol/L (Grade 4) 及び 84.8 µmol/L であった。同日 (Day 19)、GGT は 117 U/L (Grade 2) へ減少した。

Day 20、総ビリルビン及び直接ビリルビンはさらにそれぞれ 141.6 µmol/L (Grade 4) 及び 95.6 µmol/L へ増加した。同日 (Day 20)、GGT は 135 U/L (Grade 3) へ増加した。同日 (Day 20) の胸部 X 線検査の結果は正常であり、心エコー検査では心嚢液貯留が認められ、CT では、胆嚢壁肥厚、腹水、胸水及び心肥大が認められた。同日 (Day 20)、発熱の事象は回復した。

Day 21、総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ 75.6 µmol/L (Grade 3) 及び 48.9 µmol/L へ減少した。同日 (Day 21)、GGT は 109 U/L (Grade 3) へ減少した。Gluc/Lyteso の投与は Day 21 まで継続された。同日 (Day 21)、心窩部不快感の事象は回復した。

Day 23、総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ 43.9 µmol/L (Grade 2) 及び 25.1 µmol/L へ減少した。同日 (Day 23)、GGT は 108 U/L (Grade 2) へ減少し、腹部超音波検査の結果、胆嚢壁肥厚の改善が認められた。同日 (Day 23)、腹水の事象は回復した。電解質溶液の投与は Day 23 まで継続された。

Day 24、胆嚢障害の事象は回復した。被験者は退院した<sup>12</sup>。

テブレノン、メトクロプラミド及びファモチジンの投与は Day 72 まで継続された。

投与終了後 4 週時点で、再燃が認められた。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、胆嚢障害、高ビリルビン血症及び発熱の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：胆嚢障害、高ビリルビン血症及び発熱は盲検下での治験薬投与と関連あり。発熱及び高ビリルビン血症は評価未実施<sup>12</sup>。

BMS の因果関係の評価：胆嚢障害、発熱及び高ビリルビン血症は治験薬投与と関連あるかもしれない<sup>12</sup>。

#### AI443117-24-98 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST    | GGT      | TBILI      | DBILI      | ALT    |
|--------|-------|--------|----------|------------|------------|--------|
| Units  | U/L   | U/L    | U/L      | umol/L     | umol/L     | U/L    |
| Range  | - 360 | - 35   | - 40     | - 21.9     | - 4.8      | - 42   |
| Day-34 | 257   | 41     | 25       | 16.9       | 2.9        | 47     |
| Day1   | 339   | 43     | 28       | 15         | 2.6        | 50     |
| Day9   | 374   | 19     | 23       | 7.9        | 1.5        | 14     |
| Day15  | 334   | 31     | 46       | 17.3       | 4.3        | 22     |
| Day16  | 296   | 19, 19 | 100, 100 | 33.3, 33.3 | 19.2, 19.2 | 22, 22 |
| Day17  | 257   | 12     | 117      | 57.1       | 35.6       | 17     |
| Day18  | 327   | 14     | 132      | 110.3      | 71.8       | 17     |
| Day19  | 298   | 14     | 117      | 126.5      | 84.8       | 17     |

|       |     |        |          |              |            |        |
|-------|-----|--------|----------|--------------|------------|--------|
| Day20 | 335 | 17, 17 | 135, 135 | 141.6, 141.6 | 95.6, 95.6 | 19, 19 |
| Day21 | 296 | 16     | 109      | 75.6         | 48.9       | 16     |
| Day23 | 311 | 18, 18 | 108, 108 | 43.9, 43.9   | 25.1, 25.1 | 16, 16 |
| Day28 | 303 | 22     | 73       | 23.9         | 12.7       | 15     |
| Day37 | 341 | 19     | 45       | 16.1         | 7.4        | 10     |
| Day42 | 346 | 23     | 42       | 15.6         | 6.3        | 13     |
| Day51 | 349 | 25     | 32       | 15.6         | 4.1        | 17     |

#### Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.14   |
| Day-34 | 1        |
| Day1   | .96      |
| Day9   | .95      |
| Day15  | 1        |
| Day16  | 1.18     |
| Day17  | 1.33     |
| Day18  | 1.35     |
| Day19  | 1.3      |
| Day20  | 1.15     |
| Day21  | 1.14     |
| Day23  | 1.06     |
| Day28  | 1.04     |
| Day37  | 1.02     |
| Day42  | 1.02     |
| Day51  | 1        |

#### Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-34 | 44      |
| Day1   | 43      |
| Day9   | 42      |

|       |        |
|-------|--------|
| Day15 | 42     |
| Day16 | 33, 33 |
| Day17 | 27     |
| Day18 | 28     |
| Day19 | 24     |
| Day20 | 26, 26 |
| Day21 | 29     |
| Day23 | 36, 36 |
| Day28 | 37     |
| Day37 | 39     |
| Day42 | 42     |
| Day51 | 41     |

CBC

|        | PMNB      | PLAT         | NEUT     | WBC          | HCT       | HB        | LYMPH    | EOS        |
|--------|-----------|--------------|----------|--------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Units  | fraction  | x10*9<br>c/L | Fraction | x10*9<br>c/L | Vol       | g/L       | fraction | fraction   |
| Range  | .29 - .83 | 150 - 350    | .29 - .7 | 3.5 - 8.5    | .35 - .45 | 115 - 150 | .2 - .52 | 0 - .11    |
| Day-34 | .56       | 125          | NA       | 3.92         | .424      | 146       | .37      | 0          |
| Day1   | .53       | 142          | NA       | 4.2          | .431      | 148       | .38      | .06        |
| Day9   | .45       | 144          | NA       | 4.27         | .426      | 143       | .46      | .02        |
| Day15  | .845      | 102          | NA       | 4.17         | .394      | 134       | .07      | .04        |
| Day16  | .76       | 78           | .32      | 2.86, 2.86   | .406      | 135       | .16, .16 | .03, .03   |
| Day17  | .745      | 74           | NA       | 3.21         | .363      | 124       | .118     | .053       |
| Day18  | .685      | 79           | NA       | 5.49         | .383      | 134       | .195     | .055       |
| Day19  | .633      | 80           | NA       | 6.01         | .355      | 122       | .225     | .072       |
| Day20  | .5        | 102          | .425     | 7.27, 7.27   | .398      | 135       | .24, .24 | .115, .115 |
| Day21  | .39       | 119          | NA       | 4.94         | .356      | 119       | .215     | .145       |
| Day23  | .28       | 191          | .24      | 4.54, 4.54   | .366      | 123       | .32, .32 | .245, .245 |
| Day28  | .5        | 320          | NA       | 4.79         | .37       | 123       | .31      | .11        |
| Day37  | .39       | 173          | NA       | 4.28         | .372      | 124       | .41      | .11        |
| Day42  | .5        | 125          | NA       | 3.64         | .386      | 128       | .41      | .07        |
| Day51  | .48       | 139          | NA       | 4.15         | .392      | 131       | .4       | .03        |

**AI443117-24-98 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST    | GGT      | TBILI    | DBILI      | ALT    |
|--------|-------|--------|----------|----------|------------|--------|
| Units  | U/L   | U/L    | U/L      | mg/dL    | mg/dL      | U/L    |
| Range  | - 360 | - 35   | - 40     | - 1.3    | - .28      | - 42   |
| Day-34 | 257   | 41     | 25       | 1        | .17        | 47     |
| Day1   | 339   | 43     | 28       | .9       | .15        | 50     |
| Day9   | 374   | 19     | 23       | .5       | .09        | 14     |
| Day15  | 334   | 31     | 46       | 1        | .25        | 22     |
| Day16  | 296   | 19, 19 | 100, 100 | 2, 2     | 1.12, 1.12 | 22, 22 |
| Day17  | 257   | 12     | 117      | 3.3      | 2.08       | 17     |
| Day18  | 327   | 14     | 132      | 6.5      | 4.2        | 17     |
| Day19  | 298   | 14     | 117      | 7.4      | 4.96       | 17     |
| Day20  | 335   | 17, 17 | 135, 135 | 8.3, 8.3 | 5.59, 5.59 | 19, 19 |
| Day21  | 296   | 16     | 109      | 4.4      | 2.86       | 16     |
| Day23  | 311   | 18, 18 | 108, 108 | 2.6, 2.6 | 1.47, 1.47 | 16, 16 |
| Day28  | 303   | 22     | 73       | 1.4      | .74        | 15     |
| Day37  | 341   | 19     | 45       | .9       | .43        | 10     |
| Day42  | 346   | 23     | 42       | .9       | .37        | 13     |
| Day51  | 349   | 25     | 32       | .9       | .24        | 17     |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.14   |
| Day-34 | 1        |
| Day1   | .96      |
| Day9   | .95      |
| Day15  | 1        |
| Day16  | 1.18     |
| Day17  | 1.33     |
| Day18  | 1.35     |
| Day19  | 1.3      |
| Day20  | 1.15     |
| Day21  | 1.14     |

|       |      |
|-------|------|
| Day23 | 1.06 |
| Day28 | 1.04 |
| Day37 | 1.02 |
| Day42 | 1.02 |
| Day51 | 1    |

Blood chemistry

|        |           |
|--------|-----------|
|        | ALB       |
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 4.9 |
| Day-34 | 4.4       |
| Day1   | 4.3       |
| Day9   | 4.2       |
| Day15  | 4.2       |
| Day16  | 3.3, 3.3  |
| Day17  | 2.7       |
| Day18  | 2.8       |
| Day19  | 2.4       |
| Day20  | 2.6, 2.6  |
| Day21  | 2.9       |
| Day23  | 3.6, 3.6  |
| Day28  | 3.7       |
| Day37  | 3.9       |
| Day42  | 4.2       |
| Day51  | 4.1       |

CBC

|        |         |                      |         |                          |         |           |         |        |
|--------|---------|----------------------|---------|--------------------------|---------|-----------|---------|--------|
|        | PMNB    | PLAT                 | NEUT    | WBC                      | HCT     | HB        | LYMPH   | EOS    |
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | %       | x10 <sup>3</sup><br>c/uL | %       | g/dL      | %       | %      |
| Range  | 29 - 83 | 150 - 350            | 29 - 70 | 3.5 - 8.5                | 35 - 45 | 11.5 - 15 | 20 - 52 | 0 - 11 |
| Day-34 | 56      | 125                  | NA      | 3.92                     | 42.4    | 14.6      | 37      | 0      |
| Day1   | 53      | 142                  | NA      | 4.2                      | 43.1    | 14.8      | 38      | 6      |
| Day9   | 45      | 144                  | NA      | 4.27                     | 42.6    | 14.3      | 46      | 2      |
| Day15  | 84.5    | 102                  | NA      | 4.17                     | 39.4    | 13.4      | 7       | 4      |



|       |      |     |      |            |      |      |        |            |
|-------|------|-----|------|------------|------|------|--------|------------|
| Day16 | 76   | 78  | 32   | 2.86, 2.86 | 40.6 | 13.5 | 16, 16 | 3, 3       |
| Day17 | 74.5 | 74  | NA   | 3.21       | 36.3 | 12.4 | 11.8   | 5.3        |
| Day18 | 68.5 | 79  | NA   | 5.49       | 38.3 | 13.4 | 19.5   | 5.5        |
| Day19 | 63.3 | 80  | NA   | 6.01       | 35.5 | 12.2 | 22.5   | 7.2        |
| Day20 | 50   | 102 | 42.5 | 7.27, 7.27 | 39.8 | 13.5 | 24, 24 | 11.5, 11.5 |
| Day21 | 39   | 119 | NA   | 4.94       | 35.6 | 11.9 | 21.5   | 14.5       |
| Day23 | 28   | 191 | 24   | 4.54, 4.54 | 36.6 | 12.3 | 32, 32 | 24.5, 24.5 |
| Day28 | 50   | 320 | NA   | 4.79       | 37   | 12.3 | 31     | 11         |
| Day37 | 39   | 173 | NA   | 4.28       | 37.2 | 12.4 | 41     | 11         |
| Day42 | 50   | 125 | NA   | 3.64       | 38.6 | 12.8 | 41     | 7          |
| Day51 | 48   | 139 | NA   | 4.15       | 39.2 | 13.1 | 40     | 3          |

**Subject Identifier:** AI443117-25-71

**Protocol:** AI443117

**Event:** \*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15); アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15); 血中アルカリホスファターゼ増加 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15); 高ビリルビン血症 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                           |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> Other significant medical event                              |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 58 YEARS

**Gender:** Female

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B, CIRRHOSIS: NO

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: HEADACHE; ENDOCRINE-METABOLIC: HASHIMOTO'S DISEASE; MUSCULOSKELETAL: LUMBAR DISC HERNIATION; ALCOHOL USE: CHANCE DRINKER; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: POLLINOSIS, CONTRAST MEDIA ALLERGY

**Prior and Concomitant Medication(s):** KORUGENNKOHWA JEL CAPSULE (FOR POLLINOSIS); METOCLOPRAMIDE; GLUC/LYTESO; CEFTRIAZONE; ANTIPYRETIC; LOXOPROFEN; LEVOFLOXACIN; DOMPERIDONE; REBAMIPIDE; COLD REMEDY; THROAT PREPARATION; CYANOCOBALAMIN; LIMAPROST

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-25-71 は 58 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。ベースライン（Day 1）の検査結果は HCV RNA 21458190 IU/mL、総ビリルビン 20.5  $\mu$ mol/L（基準値：NA $\sim$ 20.5  $\mu$ mol/L）、直接ビリルビン 1.7  $\mu$ mol/L（基準値：NA $\sim$ 5.1  $\mu$ mol/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）247 U/L（基準値：NA $\sim$ 359 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）16 U/L（基準値：NA $\sim$ 42 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）19 U/L（基準値：NA $\sim$ 33 U/L）、国際標準化比（INR）1.08（基準値：NA $\sim$ 1.1）、アルブミン 44 g/L（基準値：40 $\sim$ 50 U/L）、血小板数  $197 \times 10^9$  c/L（基準値：130 $\sim$ 350  $\times 10^9$  c/L）であり、いずれも基準値の範囲内であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 11、有害事象の Grade 1 の発熱、Grade 1 の関節痛、Grade 1 の悪寒、Grade 1 の頭痛、Grade 1 の倦怠感及び Grade 1 の口腔咽頭不快感が発現した。これらの事象はいずれも治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された。解熱剤が投与された（Day 11）。これらの事象による治験薬に関する処置は取られなかった。

Day 12、有害事象の Grade 2 の発熱が発現し、治験責任医師等によって治験薬と関連ありと判断された。ロキソプロフェンが投与された（Day 12 $\sim$ 15）。Day 13、発熱は回復した。治験薬に関する処置は取られなかった。

Day 13、リンパ球数が減少し [ $0.399 \times 10^9$  c/L、Grade 3、ベースライン（Day 1）値： $1.93 \times 10^9$  c/L]、C-反応性蛋白（CRP）が増加した（66.2 mg/L、ベースライン値：未報告、基準値：未報告）。これらの事象は治験責任医師等によって Grade 3 のリンパ球減少症及び Grade 2 の CRP 増加の有害事象として報告さ

れ、治験薬と関連ありと判断された。同日 (Day 13)、Grade 1 の胃炎及び Grade 1 の悪心の有害事象が発現し、いずれの事象も治験責任医師等によって治験薬と関連なしと判断された。これらの 4 つの事象に対して、治験薬に関する措置は取られなかった。Day 13 にレボフロキサシンが投与され (Day 17 まで継続)、Day 15 に胃腸症状に対してドンペリドン (Day 25 まで継続) 及びレバミピド (Day 25 まで継続) が投与された。

Day 15、基準値上限 3 倍超の ALT/AST 増加及び基準値上限 2 倍以上の総ビリルビン増加が同時に認められ、ALT は 165 U/L (Grade 2)、AST は 128 U/L (Grade 2)、総ビリルビンは 44.5  $\mu\text{mol/L}$  (Grade 2) であった。Day 15 に基準値を上回ったその他の臨床検査項目は ALP (955 U/L、Grade 2)、直接ビリルビン (23.9  $\mu\text{mol/L}$ )、クレアチニン [69  $\mu\text{mol/L}$ 、Grade 1、ベースライン (Day 1) 値: 57  $\mu\text{mol/L}$ 、基準値: 35~62  $\mu\text{mol/L}$ ]、好酸球比率 (0.061、基準値: 0.009~0.05、好酸球絶対数:  $0.312 \times 10^9 \text{ c/L}$ ) 及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ [GGT、300 U/L、ベースライン (Day 1) 値: 14 U/L、基準値: NA~48 U/L] であった。同日 (Day 15) のリンパ球数は  $0.961 \times 10^9 \text{ c/L}$  であった。同日 (Day 15)、Grade 1 の関節痛、Grade 1 の悪寒、Grade 1 の頭痛及び Grade 1 の口腔咽頭不快感の事象は回復した (持続期間: 5 日)。また、同日 (Day 15) のアルブミン (41 g/L) は基準値範囲内であった。治験責任医師等は Grade 2 の高ビリルビン血症、Grade 2 の ALT 増加、Grade 2 の血中 ALP 増加及び Grade 2 の AST 増加を、発現日が Day 15 の有害事象として報告し、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断した。これらの 4 つの事象に対する治療は行われず、治験薬に関する措置は取られなかった。

Day 22、ALT、AST、総ビリルビン、直接ビリルビン及び CRP の臨床検査値はすべて基準値範囲内に回復した。同日 (Day 22)、Grade 2 の高ビリルビン血症、Grade 2 の AST 増加及び Grade 2 の ALT 増加の事象は回復した (持続期間: 8 日)。同日 (Day 22)、Grade 2 の CRP 増加の事象も回復した (持続期間: 10 日)。同日 (Day 22)、GGT (146 U/L) 及び ALP (527 U/L、Grade 1) は引き続き増加が認められた。Day 25、Grade 1 の悪心の事象は回復した (持続期間: 13 日)。Day 29、リンパ球数は  $1.79 \times 10^9 \text{ c/L}$  に回復した。同日 (Day 29)、Grade 3 のリンパ球減少症、Grade 2 の血中 ALP 増加及び Grade 1 の倦怠感の事象は回復した (持続期間: それぞれ 17、15 及び 19 日)。Day 15 に認められた臨床検査値異常は主に胆汁うっ滞によるものであり (ALP 及び GGT の相対的な増加はアミノトランスフェラーゼの増加より大きかった)、可逆的であった。これらの臨床検査値異常は C 型肝炎治療を中断せずに回復したことから、治験薬によって引き起こされた変化ではないことが示唆された。

Day 33、Grade 1 の頸部痛が発現し、治験責任医師等によって治験薬と関連なしと判断された。ロキソプロフェン (Day 33) が投与された。Day 36、頸部痛は回復した (持続期間: 4 日)。治験薬に関する措置は取られなかった。

Day 71、臨床検査の結果、ALT 増加 (71 U/L、Grade 1) 及び AST 増加 (50 U/L、Grade 1) が認められた。これらの事象は治験責任医師等によって Grade 1 の ALT 増加及び Grade 1 の AST 増加の有害事象として報告され、治験薬と関連ありと判断された。これらの事象に対する治療は行われず、治験薬に関する措置は取られなかった。同日 (Day 71)、Grade 1 の胃炎の事象は回復した (持続期間: 59 日)。

Day 84、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を受け、DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 113、ALT 及び AST の臨床検査値が基準値の範囲内に回復した。Grade 1 の ALT 増加及び Grade 1 の AST 増加は回復した (持続期間: 43 日)。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV プラセボ + ASV プラセボの最終投与を Day 168 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

**AI443117-25-71 Labs in SI Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 48 | - 20.5 | - 5.1  | - 42 |
| Day-21 | 308   | 24   | 17   | 18.8   | 1.7    | 21   |
| Day1   | 247   | 19   | 14   | 20.5   | 1.7    | 16   |
| Day8   | 306   | 16   | 14   | 10.3   | 1.7    | 12   |
| Day13  | 353   | 33   | 49   | 20.5   | 6.8    | 26   |
| Day15  | 955   | 128  | 300  | 44.5   | 23.9   | 165  |
| Day22  | 527   | 16   | 146  | 12     | 3.4    | 27   |
| Day29  | 388   | 18   | 102  | 18.8   | 3.4    | 18   |
| Day36  | 325   | 21   | 69   | 18.8   | 3.4    | 16   |
| Day43  | 322   | 20   | 51   | 12     | 1.7    | 19   |
| Day57  | 296   | 21   | 30   | 12     | 1.7    | 24   |
| Day71  | 340   | 50   | 27   | 13.7   | 1.7    | 71   |
| Day85  | 366   | 54   | 37   | 17.1   | 3.4    | 76   |
| Day113 | 327   | 18   | 37   | 12     | 1.7    | 16   |
| Day141 | 344   | 22   | 29   | 15.4   | 1.7    | 16   |
| Day169 | 328   | 20   | 22   | 13.7   | 1.7    | 13   |
| Day197 | 313   | 17   | 19   | 12     | 1.7    | 12   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.1    |
| Day-21 | 1.03     |
| Day1   | 1.08     |
| Day8   | 1.01     |
| Day13  | 1.15     |
| Day15  | 1.1      |
| Day29  | 1.05     |
| Day36  | 1.03     |
| Day43  | 1.01     |
| Day57  | 1.03     |
| Day71  | 1.09     |

|        |      |
|--------|------|
| Day85  | 1.09 |
| Day113 | .97  |
| Day141 | .97  |
| Day169 | .96  |
| Day197 | .94  |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 50 |
| Day-21 | 43      |
| Day1   | 44      |
| Day8   | 45      |
| Day13  | 38      |
| Day15  | 41      |
| Day29  | 45      |
| Day36  | 45      |
| Day43  | 46      |
| Day57  | 43      |
| Day71  | 44      |
| Day85  | 45      |
| Day113 | 43      |
| Day141 | 46      |
| Day169 | 45      |
| Day197 | 45      |

CBC

|        |             |           |           |             |           |             |             |
|--------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|-------------|
|        | PMNB        | PLAT      | WBC       | HCT         | HB        | LYMPH       | EOS         |
| Units  | fraction    | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol         | g/L       | fraction    | fraction    |
| Range  | .469 - .729 | 150 - 360 | 4 - 9     | .356 - .454 | 115 - 150 | .275 - .502 | .009 - .073 |
| Day-21 | .539        | 235       | 5.24      | .408        | 140       | .389        | .015        |
| Day1   | .558        | 197       | 5.05      | .396        | 136       | .382        | .012        |
| Day8   | .515        | 239       | 5.03      | .398        | 135       | .423        | .012        |
| Day13  | .825        | 184       | 4.11      | .407        | 142       | .097        | .044        |
| Day15  | .659        | 211       | 5.11      | .41         | 147       | .188        | .061        |
| Day29  | .462        | 352       | 4.46      | .401        | 137       | .401        | .07         |

|        |      |     |      |      |     |      |      |
|--------|------|-----|------|------|-----|------|------|
| Day36  | .47  | 250 | 3.95 | .388 | 132 | .375 | .094 |
| Day43  | .503 | 219 | 4.59 | .39  | 133 | .386 | .05  |
| Day57  | .55  | 234 | 5.2  | .378 | 128 | .36  | .023 |
| Day71  | .563 | 212 | 4.69 | .381 | 131 | .367 | .015 |
| Day85  | .538 | 212 | 4.52 | .405 | 140 | .396 | .011 |
| Day113 | .477 | 213 | 4.88 | .402 | 137 | .439 | .023 |
| Day141 | .474 | 231 | 4.81 | .424 | 145 | .462 | .006 |
| Day169 | .5   | 240 | 5.52 | .398 | 136 | .446 | .005 |
| Day197 | .544 | 247 | 5.57 | .399 | 138 | .409 | .009 |

**AI443117-25-71 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 48 | - 1.2 | - .3  | - 42 |
| Day-21 | 308   | 24   | 17   | 1.1   | .1    | 21   |
| Day1   | 247   | 19   | 14   | 1.2   | .1    | 16   |
| Day8   | 306   | 16   | 14   | .6    | .1    | 12   |
| Day13  | 353   | 33   | 49   | 1.2   | .4    | 26   |
| Day15  | 955   | 128  | 300  | 2.6   | 1.4   | 165  |
| Day22  | 527   | 16   | 146  | .7    | .2    | 27   |
| Day29  | 388   | 18   | 102  | 1.1   | .2    | 18   |
| Day36  | 325   | 21   | 69   | 1.1   | .2    | 16   |
| Day43  | 322   | 20   | 51   | .7    | .1    | 19   |
| Day57  | 296   | 21   | 30   | .7    | .1    | 24   |
| Day71  | 340   | 50   | 27   | .8    | .1    | 71   |
| Day85  | 366   | 54   | 37   | 1     | .2    | 76   |
| Day113 | 327   | 18   | 37   | .7    | .1    | 16   |
| Day141 | 344   | 22   | 29   | .9    | .1    | 16   |
| Day169 | 328   | 20   | 22   | .8    | .1    | 13   |
| Day197 | 313   | 17   | 19   | .7    | .1    | 12   |

Coagulation

|       | INR      |
|-------|----------|
| Units | fraction |
| Range | - 1.1    |

|        |      |
|--------|------|
| Day-21 | 1.03 |
| Day1   | 1.08 |
| Day8   | 1.01 |
| Day13  | 1.15 |
| Day15  | 1.1  |
| Day29  | 1.05 |
| Day36  | 1.03 |
| Day43  | 1.01 |
| Day57  | 1.03 |
| Day71  | 1.09 |
| Day85  | 1.09 |
| Day113 | .97  |
| Day141 | .97  |
| Day169 | .96  |
| Day197 | .94  |

Blood chemistry

|        |       |
|--------|-------|
|        | ALB   |
| Units  | g/dL  |
| Range  | 4 - 5 |
| Day-21 | 4.3   |
| Day1   | 4.4   |
| Day8   | 4.5   |
| Day13  | 3.8   |
| Day15  | 4.1   |
| Day29  | 4.5   |
| Day36  | 4.5   |
| Day43  | 4.6   |
| Day57  | 4.3   |
| Day71  | 4.4   |
| Day85  | 4.5   |
| Day113 | 4.3   |
| Day141 | 4.6   |
| Day169 | 4.5   |
| Day197 | 4.5   |

| CBC    |             |                      |                       |             |           |             |          |
|--------|-------------|----------------------|-----------------------|-------------|-----------|-------------|----------|
|        | PMNB        | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB        | LYMPH       | EOS      |
| Units  | %           | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL      | %           | %        |
| Range  | 46.9 - 72.9 | 150 - 360            | 4 - 9                 | 35.6 - 45.4 | 11.5 - 15 | 27.5 - 50.2 | .9 - 7.3 |
| Day-21 | 53.9        | 235                  | 5.24                  | 40.8        | 14        | 38.9        | 1.5      |
| Day1   | 55.8        | 197                  | 5.05                  | 39.6        | 13.6      | 38.2        | 1.2      |
| Day8   | 51.5        | 239                  | 5.03                  | 39.8        | 13.5      | 42.3        | 1.2      |
| Day13  | 82.5        | 184                  | 4.11                  | 40.7        | 14.2      | 9.7         | 4.4      |
| Day15  | 65.9        | 211                  | 5.11                  | 41          | 14.7      | 18.8        | 6.1      |
| Day29  | 46.2        | 352                  | 4.46                  | 40.1        | 13.7      | 40.1        | 7        |
| Day36  | 47          | 250                  | 3.95                  | 38.8        | 13.2      | 37.5        | 9.4      |
| Day43  | 50.3        | 219                  | 4.59                  | 39          | 13.3      | 38.6        | 5        |
| Day57  | 55          | 234                  | 5.2                   | 37.8        | 12.8      | 36          | 2.3      |
| Day71  | 56.3        | 212                  | 4.69                  | 38.1        | 13.1      | 36.7        | 1.5      |
| Day85  | 53.8        | 212                  | 4.52                  | 40.5        | 14        | 39.6        | 1.1      |
| Day113 | 47.7        | 213                  | 4.88                  | 40.2        | 13.7      | 43.9        | 2.3      |
| Day141 | 47.4        | 231                  | 4.81                  | 42.4        | 14.5      | 46.2        | .6       |
| Day169 | 50          | 240                  | 5.52                  | 39.8        | 13.6      | 44.6        | .5       |
| Day197 | 54.4        | 247                  | 5.57                  | 39.9        | 13.8      | 40.9        | .9       |



**Subject Identifier:** AI443117-25-200

**Protocol:** AI443117

**Event:** 播種性血管内凝固 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 21); 腎盂腎炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 21); 敗血症 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 21)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 71 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: CATARACT, HEADACHE, SUBARACHNOID HEMORRHAGE; PERIPHERAL VASCULAR: VARICOSE VEIN; GASTROINTESTINAL: CONSTIPATION; HEPATOBILIARY: GALLBLADDER ADENOMYOMA, GALLBLADDER STONE; RENAL: RENAL STONE; MUSCULOSKELETAL: LUMBAR SPONDYLOSIS; DERMATOLOGIC: ALOPECIA AREATA, ECZEMA; PSYCHIATRIC: INSOMNIA; ALCOHOL USE: CHANCE DRINKER

**Prior and Concomitant Medication(s):** BISACODYL; SENNA; ETIZOLAM; ZOLPIDEM; LOXOPROFEN; BETAMETHASONE TOPICAL; CARPRONIUM; DIFLUCORTOLONE; LUBIPROSTONE; FAMOTIDINE; CACO/MAG/NAHCO; ELECTROLYTE SOLUTION; PIPER/TAZO; DOPAMINE; SODIUM CHLORIDE; THROMBOMODULIN ALFA; ACETAMINOPHEN; LANSOPRAZOLE; METOCLOPRAMIDE; ANTIBIOTICS RESISTANT LACTIC ACID BACTERIAE; ANTITHROMBIN III; GLUCOSE; VITAMIN K; ALBUMIN; CEFZOLIN; SODIUM PHOSPHATE DIABASIC; BROTILOLAM; CEFMETAZOLE; POTASSIUM; CEFCAEPENE PIVOXIL; KETOPROFEN TOPICAL; DEXAMETHASONE; MEPIVACAINE

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-25-200 は 71 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、頭痛、くも膜下出血、静脈瘤、腎結石、胆嚢結石、胆嚢腺筋症及び不眠症があった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 1865344 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 19、非重篤の有害事象の Grade 3 の発熱が発現した。Day 20、Grade 1 の嘔吐が発現し、体温は 40.2°C であった<sup>13</sup>。Day 20～21、ロキソプロフェンが投与された。

Day 21、臨床検査の結果はクレアチニン 178 µmol/L（ベースライン値：38 µmol/L、基準値：35～62 µmol/L）、C-反応性蛋白（CRP）145.2 mg/L（ベースライン値及び基準値：未報告）、アルカリホスファターゼ 433 U/L（ベースライン値：197 U/L、基準値：NA～359 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 72 U/L（ベースライン値：15 U/L、基準値：NA～48 U/L）、総ビリルビン 39.3 µmol/L（ベースライン値：10.3 µmol/L、基準値：NA～20.5 µmol/L）、直接ビリルビン 22.2 µmol/L（ベースライン値：1.7 µmol/L、基準値：NA～5.1 µmol/L）、血小板数  $74 \times 10^9$  c/L（ベースライン値： $168 \times 10^9$  c/L、基準値： $150 \sim 360 \times 10^9$  c/L）、好中球比率 0.851（ベースライン値：0.527、基準値：0.469～0.729）、好中球絶対数  $9.55 \times 10^9$  c/L（ベースライン値： $3.15 \times 10^9$  c/L）、白血球数  $11.22 \times 10^9$  c/L（ベースライン値： $5.97 \times 10^9$  c/L、基準値： $4 \sim 9 \times 10^9$  c/L）、リンパ球比率 0.07（ベースライン値：0.374、基準値：0.213～0.502）、リンパ球数  $0.785 \times 10^9$  c/L（ベースライン値： $2.23 \times 10^9$  c/L）、好酸球比率 0.05（ベースライン値：0.007、基準値：0.002～0.073）及び好酸球数  $0.561 \times 10^9$  c/L（ベースライン値： $0.042 \times 10^9$  c/L）であ

った。細菌検査（腎盂尿及び中間尿）の結果は肺炎桿菌 3+で、細菌検査（静脈血）の結果は肺炎桿菌 1+であった。コンピュータ断層撮影法（CT）では胆嚢壁肥厚、胆嚢萎縮、尿管結石及び左腎盂腎炎が認められ、腹部超音波検査では肝臓及び胆嚢に異常は見られなかった。ELISA による D ダイマーは 89.6 µg/mL（基準値：NA～2 µg/mL）で、血圧は 89/46 mmHg であった<sup>13</sup>。同日（Day 21）、被験者は Grade 3 の重篤な有害事象の播種性血管内凝固、Grade 3 の重篤な有害事象の腎盂腎炎、Grade 3 の重篤な有害事象の敗血症、非重篤の有害事象の Grade 2 の食欲減退、Grade 2 の高ビリルビン血症、Grade 2 の血小板減少症、Grade 1 の好酸球増加症及び Grade 1 の胆嚢障害と診断された。同日（Day 21）、被験者は入院し<sup>13</sup>、尿管ステントの留置及び氷嚢による冷却を受けた。同日（Day 21）、電解質溶液が投与され、ピペラシリン/タゾバクタム、ドパミン、塩化ナトリウム、トロンボモデュリンアルファ、アセトアミノフェン及びランソプラゾールの投与が開始された。

Day 22、2 回目の腹部超音波検査の結果、水腎症及び胆嚢萎縮が認められた。同日（Day 22）、非重篤の有害事象の血中アルブミン減少が発現し、アルブミンは 24 g/L（ベースライン値：35 g/L、基準値：40～50 g/L）であった。同日（Day 22）、メトクロプラミドが投与され、耐性乳酸菌の投与が開始された。高ビリルビン血症、腎盂腎炎、敗血症及び播種性血管内凝固の事象のため治験薬投与は中断された。

Day 23、血中アルブミン減少の事象は Grade 3（19 g/L）に悪化した。同日（Day 23）、背部痛、下痢、注射部位硬結及び心房細動（いずれも Grade 1）が発現した。Day 23、アンチトロンビン III、グルコース、ビタミン K 及びアルブミンの投与が開始された。同日（Day 23）、治療により嘔吐の事象は回復し、心房細動は介入なしで回復した。ピペラシリン/タゾバクタムの投与は Day 23 まで継続された。

Day 24、血小板減少症の事象は Grade 3（ $41 \times 10^9$  c/L）に悪化した。同日（Day 24）に実施された胸部 X 線検査では異常は見られなかった。好酸球増加症（好酸球比率 0.033、好酸球数  $0.406 \times 10^9$  c/L）の事象は回復したと判断された。同日（Day 24）、セファゾリンの投与が開始された。ドパミン、グルコース、ビタミン K、塩化ナトリウム、アンチトロンビン III 及びトロンボモデュリンアルファの投与は Day 24 まで継続された。Day 25、下痢の事象は回復した。Day 26、背部痛の事象は回復した。Day 27、セフメタゾールの投与が開始された。同日（Day 27）、食欲減退及び高ビリルビン血症（総ビリルビン 18.8 µmol/L 及び直接ビリルビン 8.6 µmol/L）の事象は回復したと判断された。アルブミン及びセファゾリンの投与は Day 27 まで継続された。同日（Day 27）、治験薬投与が再開された。

Day 28、2 回目の胸部 X 線検査の結果、異常は認められず、再度実施された細菌検査（腎盂尿）の結果は陰性であった。

Day 29、非重篤の有害事象の Grade 1 の好酸球増加症（好酸球比率 0.058、好酸球数  $0.547 \times 10^9$  c/L）及び Grade 1 の高ビリルビン血症（総ビリルビン 29.1 µmol/L 及び直接ビリルビン 12 µmol/L）が再び認められた。同日（Day 29）、注射部位硬結及び血小板減少症（ $145 \times 10^9$  c/L）の事象は回復した。Day 31、高ビリルビン血症（総ビリルビン 18.8 µmol/L 及び直接ビリルビン 6.8 µmol/L）の事象は回復した。

Day 32、発熱の事象は回復した。氷嚢による冷却は Day 32 まで継続された。

Day 35、3 回目の胸部 X 線検査では異常は見られず、好酸球増加症（好酸球比率 0.06、好酸球数  $0.397 \times 10^9$  c/L）の事象は回復したと判断された。Day 36 までセフメタゾールの投与が継続された。

Day 37、セフカペンピボキシルの投与が開始された。Day 39、被験者は退院した<sup>13</sup>。

Day 41、非重篤の有害事象の Grade 1 の好酸球増加症（好酸球比率 0.087、好酸球数  $0.560 \times 10^9$  c/L）が発現した。同日（Day 41）、血中アルブミン減少（35 g/L）の事象は回復したと判断された。アセトアミノフェン及びセフカペンピボキシルの投与はそれぞれ Day 41 及び Day 42 まで継続された。耐性乳酸菌は Day 43 まで継続された。

Day 57、Grade 1 の膀胱炎が発現した。同日（Day 57）、腎盂腎炎、敗血症、播種性血管内凝固及び好酸球増加症（好酸球比率 0.019、好酸球数  $0.157 \times 10^9$  c/L）の事象は回復した。Day 57 から Day 62 まで、セフカペンピボキシルが投与された。Day 63、被験者は Grade 1 の背部痛を訴えた。

Day 66、3 回目の腹部超音波検査の結果、水腎症及びステント塞栓形成は見られなかった。Day 66、ロキソプロフェンの投与が開始された。

Day 71、4 回目の胸部 X 線検査の結果、異常は見られなかった。同日（Day 71）、胆嚢障害は回復した。

Day 84、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を受け、DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカ

プセル 1 日 2 回の投与を継続した。Day 85、核磁気共鳴画像法（MRI）では重要な所見は認められなかった。

Day 104、コンピュータ断層撮影法（CT）にて腎結石の回復が確認された。Day 107、尿管ステントが除去された。Day 127、膀胱炎の事象は回復した。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV プラセボ及び ASV プラセボの最終投与を Day 168 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

データベース固定時点で、背部痛の事象は持続しており、ロキソプロフェン及びランソプラゾールの投与は継続中であった。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、腎盂腎炎、敗血症及び播種性血管内凝固は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：左腎盂腎炎、敗血症及び播種性血管内凝固は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>13</sup>。

BMS の因果関係の評価：左腎盂腎炎、敗血症及び播種性血管内凝固は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>13</sup>。

#### AI443117-25-200 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 48 | - 20.5 | - 5.1  | - 42 |
| Day-28 | 203   | 24   | 16   | 13.7   | 1.7    | 16   |
| Day1   | 197   | 19   | 15   | 10.3   | 1.7    | 15   |
| Day8   | 217   | 13   | 14   | 10.3   | 1.7    | 7    |
| Day16  | 211   | 12   | 13   | 15.4   | 1.7    | 7    |
| Day21  | 433   | 13   | 72   | 39.3   | 22.2   | 17   |
| Day22  | 295   | 15   | NA   | NA     | NA     | 16   |
| Day24  | 280   | 10   | 45   | NA     | NA     | 14   |
| Day27  | NA    | NA   | NA   | 18.8   | 8.6    | NA   |
| Day29  | 205   | 14   | 26   | 29.1   | 12     | 8    |
| Day31  | 201   | 10   | 27   | 18.8   | 6.8    | 7    |
| Day35  | 234   | 9    | 25   | 13.7   | 5.1    | 7    |
| Day36  | NA    | NA   | NA   | 15.4   | 5.1    | NA   |
| Day41  | 286   | 19   | 23   | 13.7   | 5.1    | 11   |
| Day57  | 281   | 20   | 14   | 10.3   | 3.4    | 13   |
| Day71  | 276   | 21   | 11   | 15.4   | 3.4    | 15   |
| Day85  | 284   | 19   | 12   | 8.6    | 1.7    | 15   |

|        |     |    |    |      |     |    |
|--------|-----|----|----|------|-----|----|
| Day113 | 282 | 14 | 15 | 8.6  | 1.7 | 7  |
| Day141 | 306 | 13 | 13 | 10.3 | 1.7 | 6  |
| Day169 | 298 | 14 | 13 | 10.3 | 1.7 | 10 |
| Day190 | 266 | 17 | 14 | 13.7 | 1.7 | 9  |

#### Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.1    |
| Day-28 | 1.05     |
| Day1   | 1.08     |
| Day8   | 1.01     |
| Day16  | 1.03     |
| Day21  | 1.48     |
| Day22  | 1.55     |
| Day24  | 1.27     |
| Day29  | 1.23     |
| Day31  | 1.19     |
| Day35  | 1.14     |
| Day41  | 1.09     |
| Day57  | 1.09     |
| Day71  | 1.12     |
| Day85  | 1.03     |
| Day113 | .97      |
| Day141 | .98      |
| Day169 | .96      |
| Day190 | 1.02     |

#### Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 50 |
| Day-28 | 41      |
| Day1   | 35      |
| Day8   | 37      |

|        |    |
|--------|----|
| Day16  | 37 |
| Day21  | 30 |
| Day22  | 24 |
| Day23  | 19 |
| Day24  | 24 |
| Day29  | 26 |
| Day31  | 26 |
| Day35  | 30 |
| Day41  | 35 |
| Day57  | 34 |
| Day71  | 33 |
| Day85  | 33 |
| Day113 | 36 |
| Day141 | 38 |
| Day169 | 38 |
| Day190 | 40 |

CBC

|        | PMNB        | PLAT         | NEUT       | WBC          | HCT            | HB           | LYMPH       | EOS         |
|--------|-------------|--------------|------------|--------------|----------------|--------------|-------------|-------------|
| Units  | fraction    | x10*9<br>c/L | fraction   | x10*9<br>c/L | vol            | g/L          | fraction    | fraction    |
| Range  | .469 - .729 | 150 - 360    | .46 - .613 | 4 - 9        | .356 -<br>.454 | 115 -<br>150 | .275 - .502 | .009 - .073 |
| Day-28 | .448        | 167          | NA         | 5.52         | .378           | 131          | .475        | .013        |
| Day1   | .527        | 168          | NA         | 5.97         | .348           | 123          | .374        | .007        |
| Day8   | .415        | 197          | NA         | 4.78         | .358           | 124          | .51         | .01         |
| Day16  | .514        | 189          | NA         | 5.69         | .348           | 120          | .376        | .04         |
| Day21  | .851        | 74, 74       | .851       | 11.22        | .355           | 129          | .07         | .05         |
| Day22  | .825        | 61           | NA         | 9.12         | .338           | 121          | .08         | .06         |
| Day24  | .759        | 41           | NA         | 12.29        | .317           | 116          | .146        | .033        |
| Day29  | .846        | 145          | NA         | 14.59        | .269           | 95           | .055        | .058        |
| Day31  | .702        | 210          | NA         | 8.82         | .27            | 95           | .135        | .087        |
| Day35  | .554        | 259          | NA         | 6.62         | .293           | 101          | .295        | .06         |
| Day36  | NA          | 263          | .54        | 6.48         | NA             | NA           | NA          | NA          |
| Day41  | .484        | 248          | NA         | 6.44         | .327           | 109          | .343        | .087        |
| Day57  | .594        | 207          | .594       | 8.25         | .341           | 117          | .331        | .019        |

|        |      |     |    |      |      |     |      |      |
|--------|------|-----|----|------|------|-----|------|------|
| Day71  | .497 | 196 | NA | 6.69 | .343 | 117 | .428 | .013 |
| Day85  | .535 | 224 | NA | 6.89 | .331 | 113 | .406 | .01  |
| Day113 | .36  | 207 | NA | 5.48 | .352 | 118 | .584 | .005 |
| Day141 | .377 | 187 | NA | 6.67 | .355 | 118 | .553 | .009 |
| Day169 | .454 | 187 | NA | 8.56 | .333 | 112 | .488 | .006 |
| Day190 | .352 | 196 | NA | 5.31 | .35  | 115 | .571 | .011 |

**AI443117-25-200 Labs in US Units**

## LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 48 | - 1.2 | - .3  | - 42 |
| Day-28 | 203   | 24   | 16   | .8    | .1    | 16   |
| Day1   | 197   | 19   | 15   | .6    | .1    | 15   |
| Day8   | 217   | 13   | 14   | .6    | .1    | 7    |
| Day16  | 211   | 12   | 13   | .9    | .1    | 7    |
| Day21  | 433   | 13   | 72   | 2.3   | 1.3   | 17   |
| Day22  | 295   | 15   | NA   | NA    | NA    | 16   |
| Day24  | 280   | 10   | 45   | NA    | NA    | 14   |
| Day27  | NA    | NA   | NA   | 1.1   | .5    | NA   |
| Day29  | 205   | 14   | 26   | 1.7   | .7    | 8    |
| Day31  | 201   | 10   | 27   | 1.1   | .4    | 7    |
| Day35  | 234   | 9    | 25   | .8    | .3    | 7    |
| Day36  | NA    | NA   | NA   | .9    | .3    | NA   |
| Day41  | 286   | 19   | 23   | .8    | .3    | 11   |
| Day57  | 281   | 20   | 14   | .6    | .2    | 13   |
| Day71  | 276   | 21   | 11   | .9    | .2    | 15   |
| Day85  | 284   | 19   | 12   | .5    | .1    | 15   |
| Day113 | 282   | 14   | 15   | .5    | .1    | 7    |
| Day141 | 306   | 13   | 13   | .6    | .1    | 6    |
| Day169 | 298   | 14   | 13   | .6    | .1    | 10   |
| Day190 | 266   | 17   | 14   | .8    | .1    | 9    |

## Coagulation

| INR |
|-----|
|-----|

| Units  | fraction |
|--------|----------|
| Range  | - 1.1    |
| Day-28 | 1.05     |
| Day1   | 1.08     |
| Day8   | 1.01     |
| Day16  | 1.03     |
| Day21  | 1.48     |
| Day22  | 1.55     |
| Day24  | 1.27     |
| Day29  | 1.23     |
| Day31  | 1.19     |
| Day35  | 1.14     |
| Day41  | 1.09     |
| Day57  | 1.09     |
| Day71  | 1.12     |
| Day85  | 1.03     |
| Day113 | .97      |
| Day141 | .98      |
| Day169 | .96      |
| Day190 | 1.02     |

Blood chemistry

|        | ALB   |
|--------|-------|
| Units  | g/dL  |
| Range  | 4 - 5 |
| Day-28 | 4.1   |
| Day1   | 3.5   |
| Day8   | 3.7   |
| Day16  | 3.7   |
| Day21  | 3     |
| Day22  | 2.4   |
| Day23  | 1.9   |
| Day24  | 2.4   |
| Day29  | 2.6   |
| Day31  | 2.6   |

|        |     |
|--------|-----|
| Day35  | 3   |
| Day41  | 3.5 |
| Day57  | 3.4 |
| Day71  | 3.3 |
| Day85  | 3.3 |
| Day113 | 3.6 |
| Day141 | 3.8 |
| Day169 | 3.8 |
| Day190 | 4   |

CBC

|        | PMNB        | PLAT                 | NEUT      | WBC                      | HCT            | HB        | LYMPH       | EOS      |
|--------|-------------|----------------------|-----------|--------------------------|----------------|-----------|-------------|----------|
| Units  | %           | x10 <sup>9</sup> c/L | %         | x10 <sup>3</sup><br>c/uL | %              | g/dL      | %           | %        |
| Range  | 46.9 - 72.9 | 150 - 360            | 46 - 61.3 | 4 - 9                    | 35.6 -<br>45.4 | 11.5 - 15 | 27.5 - 50.2 | .9 - 7.3 |
| Day-28 | 44.8        | 167                  | NA        | 5.52                     | 37.8           | 13.1      | 47.5        | 1.3      |
| Day1   | 52.7        | 168                  | NA        | 5.97                     | 34.8           | 12.3      | 37.4        | .7       |
| Day8   | 41.5        | 197                  | NA        | 4.78                     | 35.8           | 12.4      | 51          | 1        |
| Day16  | 51.4        | 189                  | NA        | 5.69                     | 34.8           | 12        | 37.6        | 4        |
| Day21  | 85.1        | 74                   | 85.1      | 11.22                    | 35.5           | 12.9      | 7           | 5        |
| Day22  | 82.5        | 61                   | NA        | 9.12                     | 33.8           | 12.1      | 8           | 6        |
| Day24  | 75.9        | 41                   | NA        | 12.29                    | 31.7           | 11.6      | 14.6        | 3.3      |
| Day29  | 84.6        | 145                  | NA        | 14.59                    | 26.9           | 9.5       | 5.5         | 5.8      |
| Day31  | 70.2        | 210                  | NA        | 8.82                     | 27             | 9.5       | 13.5        | 8.7      |
| Day35  | 55.4        | 259                  | NA        | 6.62                     | 29.3           | 10.1      | 29.5        | 6        |
| Day36  | NA          | 263                  | 54        | 6.48                     | NA             | NA        | NA          | NA       |
| Day41  | 48.4        | 248                  | NA        | 6.44                     | 32.7           | 10.9      | 34.3        | 8.7      |
| Day57  | 59.4        | 207                  | 59.4      | 8.25                     | 34.1           | 11.7      | 33.1        | 1.9      |
| Day71  | 49.7        | 196                  | NA        | 6.69                     | 34.3           | 11.7      | 42.8        | 1.3      |
| Day85  | 53.5        | 224                  | NA        | 6.89                     | 33.1           | 11.3      | 40.6        | 1        |
| Day113 | 36          | 207                  | NA        | 5.48                     | 35.2           | 11.8      | 58.4        | .5       |
| Day141 | 37.7        | 187                  | NA        | 6.67                     | 35.5           | 11.8      | 55.3        | .9       |
| Day169 | 45.4        | 187                  | NA        | 8.56                     | 33.3           | 11.2      | 48.8        | .6       |
| Day190 | 35.2        | 196                  | NA        | 5.31                     | 35             | 11.5      | 57.1        | 1.1      |



**Subject Identifier:** AI443117-27-69

**Protocol:** AI443117

**Event:** 頭位性回転性めまい (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 67)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death<br><input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)<br><input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br><input type="checkbox"/> Other significant medical event |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 70 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: CATARACT, HEADACHE;  
GASTROINTESTINAL: CHRONIC GASTRITIS, ESOPHAGEAL HIATAL HERNIA; HEPATOBILIARY:  
HEMANGIOMA OF LIVER; RENAL: KINDNEY STONE; GENITOURINARY: UTERINE LERVICAL  
NEOPLASM RESECTION; ENDOCRINE-METABOLIC: CONSTIPATION, DYSLIPIDEMIA;  
HEMATOLOGIC-LYMPHATIC: CAROTID ATHEROSCLEROSIS; OTHER: CA19-9 INCREASED

**Prior and Concomitant Medication(s):** REBAMIPIDE; ATORVASTATIN; LANSOPRAZOLE; SENNA;  
DICLOFENAC; LEVOFLOXACIN; SODIUM BICARBONATE; METOCLOPRAMIDE;  
GLUC/NACL/SODLAC; GLUC/LYTESO; BETAHISTINE; LOXOPROFEN

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-27-69 は 70 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、脂質異常症、肝臓血管腫及び頸動脈硬化症があった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 4902466 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 65、治験責任医師等は Grade 2 の頭位性回転性めまいを非重篤の有害事象として報告した。同日（Day 65）、悪心及び食欲不振も発現した<sup>14</sup>。Day 66、地域の病院で静脈内輸液が行われた<sup>14</sup>。炭酸水素ナトリウム及びメトクロプラミドが投与された。頭位性回転性めまいの事象のため治験薬投与は中断された。

Day 67、症状が改善しなかったため、精密検査及び治療目的で被験者は入院した<sup>14</sup>。同日（Day 67）、被験者は重篤な有害事象の Grade 2 の頭位性回転性めまいと診断された。同日（Day 67）、グルコース/電解質、ベタヒスチン及びロキソプロフェンが投与された。メトクロプラミド及びグルコース/電解質は Day 67 まで投与された。Day 68、頭位変換眼振検査（Dix-Hallpike 法）、平衡機能検査及び純音聴力検査の結果、異常は認められなかった。症状が改善し、被験者は食事を開始し、Day 71 に退院した<sup>14</sup>。

Day 72、治験薬投与が再開された。

データベース固定時点で、頭位性回転性めまいの事象は持続しており、ベタヒスチン及びロキソプロフェンの投与は継続中であった。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV プラセボ及び ASV プラセボの最終投与を Day 168 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、頭位性回転性めまいの事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：頭位性回転性めまいは盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>14</sup>。

BMS の因果関係の評価：頭位性回転性めまいは盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>14</sup>。

**AI443117-27-69 Labs in SI Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 47 | - 20.5 | - 10.3 | - 30 |
| Day-33 | 206   | 44   | 28   | 12.7   | 1.4    | 51   |
| Day1   | 228   | 63   | 51   | 12.7   | .9     | 79   |
| Day8   | 226   | 23   | 46   | 13     | 1.2    | 26   |
| Day15  | 214   | 20   | 38   | 13     | 1      | 15   |
| Day24  | 193   | 19   | 27   | 10.8   | 1      | 11   |
| Day29  | 179   | 21   | 26   | 13.3   | 1.5    | 13   |
| Day43  | 182   | 21   | 22   | 10.6   | .9     | 13   |
| Day57  | 182   | 20   | 24   | 15.4   | 1.5    | 15   |
| Day71  | 161   | 21   | 20   | 14.9   | .9     | 15   |
| Day85  | 158   | 16   | 17   | 11.5   | .9     | 10   |
| Day113 | 193   | 23   | 26   | 13.2   | 1      | 12   |
| Day143 | 212   | 24   | 38   | 12.8   | 1      | 20   |
| Day169 | 208   | 23   | 26   | 12.5   | .9     | 14   |
| Day197 | 206   | 25   | 29   | 15.4   | 1.5    | 17   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.25   |
| Day-33 | 1.05     |
| Day1   | 1.09     |
| Day8   | 1.07     |
| Day15  | 1.1      |
| Day24  | 1.12     |
| Day29  | 1.14     |
| Day43  | 1.11     |

|        |      |
|--------|------|
| Day57  | 1.11 |
| Day71  | 1.1  |
| Day85  | 1.14 |
| Day113 | 1.09 |
| Day143 | 1.06 |
| Day169 | 1.04 |
| Day197 | 1.07 |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 40 - 50 |
| Day-33 | 40      |
| Day1   | 38      |
| Day8   | 38      |
| Day15  | 37      |
| Day24  | 35      |
| Day29  | 38      |
| Day43  | 38      |
| Day57  | 41      |
| Day71  | 38      |
| Day85  | 38      |
| Day113 | 41      |
| Day143 | 40      |
| Day169 | 41      |
| Day197 | 40      |

CBC

|        | PMNB     | PLAT                 | WBC                  | HCT       | HB        | LYMPH    | EOS       |
|--------|----------|----------------------|----------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Units  | fraction | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol       | g/L       | fraction | fraction  |
| Range  | .4 - .7  | 130 - 360            | 4 - 9                | .34 - .45 | 110 - 150 | .3 - .43 | .02 - .04 |
| Day-33 | .598     | 179                  | 2.3                  | .396      | 136       | .32      | .022      |
| Day1   | .604     | 154                  | 2.6                  | .387      | 132       | .335     | .015      |
| Day8   | .629     | 173                  | 2.7                  | .389      | 133       | .306     | .019      |
| Day15  | .594     | 154                  | 3                    | .384      | 131       | .329     | .027      |

|        |      |     |     |      |     |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day24  | .627 | 133 | 2.8 | .357 | 121 | .298 | .021 |
| Day29  | .575 | 137 | 2.8 | .384 | 132 | .338 | .018 |
| Day43  | .624 | 157 | 2.8 | .381 | 130 | .307 | .022 |
| Day57  | .552 | 161 | 2.9 | .409 | 140 | .369 | .024 |
| Day71  | .591 | 157 | 3.4 | .406 | 143 | .329 | .03  |
| Day85  | .552 | 140 | 2.5 | .376 | 129 | .364 | .028 |
| Day113 | .566 | 151 | 2.8 | .396 | 133 | .369 | .022 |
| Day143 | .702 | 160 | 3.6 | .391 | 133 | .247 | .017 |
| Day169 | .668 | 173 | 4.5 | .419 | 143 | .269 | .016 |
| Day197 | .704 | 158 | 3.4 | .406 | 139 | .252 | .015 |

**AI443117-27-69 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 47 | - 1.2 | - .6  | - 30 |
| Day-33 | 206   | 44   | 28   | .7    | .08   | 51   |
| Day1   | 228   | 63   | 51   | .7    | .05   | 79   |
| Day8   | 226   | 23   | 46   | .8    | .07   | 26   |
| Day15  | 214   | 20   | 38   | .8    | .06   | 15   |
| Day24  | 193   | 19   | 27   | .6    | .06   | 11   |
| Day29  | 179   | 21   | 26   | .8    | .09   | 13   |
| Day43  | 182   | 21   | 22   | .6    | .05   | 13   |
| Day57  | 182   | 20   | 24   | .9    | .09   | 15   |
| Day71  | 161   | 21   | 20   | .9    | .05   | 15   |
| Day85  | 158   | 16   | 17   | .7    | .05   | 10   |
| Day113 | 193   | 23   | 26   | .8    | .06   | 12   |
| Day143 | 212   | 24   | 38   | .8    | .06   | 20   |
| Day169 | 208   | 23   | 26   | .7    | .05   | 14   |
| Day197 | 206   | 25   | 29   | .9    | .09   | 17   |

Coagulation

|       | INR      |
|-------|----------|
| Units | fraction |
| Range | - 1.25   |

|        |      |
|--------|------|
| Day-33 | 1.05 |
| Day1   | 1.09 |
| Day8   | 1.07 |
| Day15  | 1.1  |
| Day24  | 1.12 |
| Day29  | 1.14 |
| Day43  | 1.11 |
| Day57  | 1.11 |
| Day71  | 1.1  |
| Day85  | 1.14 |
| Day113 | 1.09 |
| Day143 | 1.06 |
| Day169 | 1.04 |
| Day197 | 1.07 |

Blood chemistry

|        |       |
|--------|-------|
|        | ALB   |
| Units  | g/dL  |
| Range  | 4 - 5 |
| Day-33 | 4     |
| Day1   | 3.8   |
| Day8   | 3.8   |
| Day15  | 3.7   |
| Day24  | 3.5   |
| Day29  | 3.8   |
| Day43  | 3.8   |
| Day57  | 4.1   |
| Day71  | 3.8   |
| Day85  | 3.8   |
| Day113 | 4.1   |
| Day143 | 4     |
| Day169 | 4.1   |
| Day197 | 4     |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT     | HB      | LYMPH   | EOS   |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|---------|---------|---------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %       | g/dL    | %       | %     |
| Range  | 40 - 70 | 130 - 360            | 4 - 9                 | 34 - 45 | 11 - 15 | 30 - 43 | 2 - 4 |
| Day-33 | 59.8    | 179                  | 2.3                   | 39.6    | 13.6    | 32      | 2.2   |
| Day1   | 60.4    | 154                  | 2.6                   | 38.7    | 13.2    | 33.5    | 1.5   |
| Day8   | 62.9    | 173                  | 2.7                   | 38.9    | 13.3    | 30.6    | 1.9   |
| Day15  | 59.4    | 154                  | 3                     | 38.4    | 13.1    | 32.9    | 2.7   |
| Day24  | 62.7    | 133                  | 2.8                   | 35.7    | 12.1    | 29.8    | 2.1   |
| Day29  | 57.5    | 137                  | 2.8                   | 38.4    | 13.2    | 33.8    | 1.8   |
| Day43  | 62.4    | 157                  | 2.8                   | 38.1    | 13      | 30.7    | 2.2   |
| Day57  | 55.2    | 161                  | 2.9                   | 40.9    | 14      | 36.9    | 2.4   |
| Day71  | 59.1    | 157                  | 3.4                   | 40.6    | 14.3    | 32.9    | 3     |
| Day85  | 55.2    | 140                  | 2.5                   | 37.6    | 12.9    | 36.4    | 2.8   |
| Day113 | 56.6    | 151                  | 2.8                   | 39.6    | 13.3    | 36.9    | 2.2   |
| Day143 | 70.2    | 160                  | 3.6                   | 39.1    | 13.3    | 24.7    | 1.7   |
| Day169 | 66.8    | 173                  | 4.5                   | 41.9    | 14.3    | 26.9    | 1.6   |
| Day197 | 70.4    | 158                  | 3.4                   | 40.6    | 13.9    | 25.2    | 1.5   |

**Subject Identifier:** AI443117-29-105

**Protocol:** AI443117

**Event:**高ビリルビン血症 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 154); 穿孔性十二指腸潰瘍 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 156)

\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* ALT GRADE 3 OR 4 ELEVATIONS: ALT GRADE 3 DAY(154) to DAY(156); \*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* TBILI GRADE 3 OR 4: GRADE 3 DAY(154) to DAY(161);

**Reason(s) for Narrative:**

(check all that apply)

- ☐ Death  
☒ SAE (regardless of relationship to treatment)  
☒ AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)  
☒ Other significant medical event

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 65 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** RESPIRATORY: ASTHMA BRONCHIAL; ENDOCRINE-METABOLIC: THYROID HYPERFUNCTION DISORDERS; DERMATOLOGIC: ATOPIC DERMATITIS; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: POLLINOSIS

**Prior and Concomitant Medication(s):** CARBOCYSTEINE; TULOBUTEROL; ZAFIRLUKAST; ACETAMINOPHEN; GARENOXACIN; PROBIOTIC; CODEINE; METOCLOPRAMIDE; NUTRITIONAL SUPPLEMENT; ELECTROLYTE SOLUTION; PENTAZOCINE; FENTANYL; OMEPRAZOLE; BROMHEXINE; CEFAZOLIN; PARENTERAL NUTRITION

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-29-105 は 65 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。ベースライン（Day 1）の臨床検査の結果は、HCV RNA 8741093 IU/mL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）26 U/L（Grade 0、基準値：NA~40 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）35 U/L（Grade 0、基準値：NA~35 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）29 U/L（基準値：NA~50 U/L）、総ビリルビン 8.6 μmol/L（基準値：NA~18.8 μmol/L）、直接ビリルビン 3.4 μmol/L（基準値：NA~5.1 μmol/L）、国際標準化比（INR）1.1（基準値：NA~1.2）及びアルブミン 34 g/L（Grade 1、基準値：38~50 g/L）であった。ベースラインのアルカリホスファターゼは 249 U/L（基準値：NA~360 U/L）であり、ベースライン及び試験期間をとおして正常であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV）100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠プラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 84、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を受け、DCV 60 mg 錠 1 日 1 回 + ASV 100 mg カプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 141、非重篤の有害事象の Grade 3 の AST 増加（182 U/L）、Grade 2 の ALT 増加（189 U/L）及び Grade 1 の高ビリルビン血症（総ビリルビン 25.7 μmol/L 及び直接ビリルビン 10.3 μmol/L）が発現した。同日（Day 141）、GGT は 65 U/L（Grade 1）、INR は 1.26（Grade 0）であった。その後、INR は Day 161 まで 1.40~1.42（Grade 1）の高値で推移した。

Day 152、被験者は吐き気を訴え<sup>15</sup>、同日（Day 152）に非重篤の有害事象の Grade 1 の悪心が発現した。Day 153、非重篤の有害事象の Grade 1 の下痢が発現した。

Day 154（DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボの最終投与後 70 日）、ALT 増加（308 U/L）及び高ビリルビン血症の事象が Grade 3（総ビリルビン 53 μmol/L 及び直接ビリルビン 34.2 μmol/L）に悪化した。同日

(Day 154)、AST 及び GGT はそれぞれ 338 U/L (Grade 3) 及び 110 U/L (Grade 1) に増加した。Day 154、メトクロプラミド、栄養補給剤及び電解質溶液の投与が開始された。高ビリルビン血症のため DCV 及び ASV の投与は中止され、DCV/ASV の最終投与日は Day 153 であった。DCV/ASV/BCV 配合錠 プラセボの最終投与日は Day 84 であった。

Day 156 (DCV/ASV/BCV 配合錠 プラセボの最終投与後 72 日)、胸腹部 X 線検査及び造影コンピュータ断層撮影法 (CT) の結果、Grade 2 の穿孔性十二指腸潰瘍が認められ、被験者は入院した<sup>15</sup>。同日 (Day 156)、ペンタゾシン、オメプラゾール及びフェンタニルが投与され、胃管が挿入された。同日 (Day 156)、悪心及び下痢の事象は回復した。同日 (Day 156)、ALT は 183 U/L (Grade 2) へ、AST は 142 U/L (Grade 2) へ、GGT は 92 U/L (Grade 1) へ、総ビリルビンは 47.9 µmol/L (Grade 3) へ、直接ビリルビンは 29.1 µmol/L へ減少した。アルブミンは Day 156~166 にかけて 29 g/dL (Grade 2) から 34 g/dL (Grade 1) の範囲内で推移した。メトクロプラミド及び栄養補給剤の投与は Day 156 まで継続された。また、Day 156 に発熱 (体温 38.0°C) が認められ、アセトアミノフェンが投与された<sup>15</sup>。Day 157~162、セファゾリンが投与された。電解質溶液及びフェンタニルの投与は Day 159 まで継続された。

Day 160、非経口栄養による治療が開始された。

Day 161、ALT 増加の事象が回復した (39 U/L)。同日 (Day 161)、AST は 55 U/L (Grade 1) へ、GGT は 58 U/L (Grade 1) へ、総ビリルビンは 23.9 µmol/L (Grade 1) へ、直接ビリルビンは 17.1 µmol/L へ減少した。Day 163、食事を開始した<sup>15</sup>。Day 164、吐き気、嘔吐及び発熱は認められなかった<sup>15</sup>。オメプラゾール及び非経口栄養による治療は Day 166 まで継続された。

Day 168、穿孔性十二指腸潰瘍の事象は回復し、被験者は退院した<sup>15</sup>。

Day 182、AST 増加 (25 U/L) 及び高ビリルビン血症の事象は回復した (総ビリルビン 13.7 µmol/L 及び直接ビリルビン 6.8 µmol/L)。同日 (Day 182)、GGT (66 U/L、Grade 1) の増加は持続していた。

投与終了後 8 週時点で、HCV RNA の最終値は 25 IU/mL 未満 (検出せず) であった。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、高ビリルビン血症、穿孔性十二指腸潰瘍、悪心、下痢、ALT 増加及び AST 増加は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：穿孔性十二指腸潰瘍はダクラタスビル/プラセボ及びアスナプレビル/プラセボと関連あり、ダクラタスビル/アスナプレビル/BMS-791325 配合錠と関連なし<sup>15</sup>。

BMS の因果関係の評価：穿孔性十二指腸潰瘍はダクラタスビル/プラセボ及びアスナプレビル/プラセボ及びダクラタスビル/アスナプレビル/BMS-791325 配合錠と関連なし<sup>15</sup>。

#### AI443117-29-105 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 50 | - 18.8 | - 5.1  | - 40 |
| Day-42 | 217   | 36   | 37   | 10.3   | 3.4    | 31   |
| Day1   | 249   | 35   | 29   | 8.6    | 3.4    | 26   |
| Day8   | 259   | 20   | 29   | 10.3   | 3.4    | 15   |
| Day15  | 241   | 20   | 25   | 12     | 3.4    | 14   |
| Day28  | 189   | 19   | 19   | 8.6    | 3.4    | 13   |
| Day42  | 220   | 20   | 22   | 10.3   | 3.4    | 15   |
| Day57  | 222   | 21   | 21   | 10.3   | 3.4    | 16   |



|        |     |          |     |            |            |          |
|--------|-----|----------|-----|------------|------------|----------|
| Day71  | 215 | 19       | 15  | 12         | 3.4        | 14       |
| Day79  | 234 | 20       | 17  | 8.6        | 3.4        | 14       |
| Day85  | 211 | 20       | 15  | 12         | 3.4        | 14       |
| Day113 | 226 | 53       | 20  | 13.7       | 3.4        | 59       |
| Day141 | 265 | 182      | 65  | 25.7       | 10.3       | 189      |
| Day154 | 280 | 338, 338 | 110 | 53, 53     | 34.2, 34.2 | 308, 308 |
| Day156 | 218 | 142, 142 | 92  | 47.9, 47.9 | 29.1, 29.1 | 183, 183 |
| Day161 | 157 | 55, 55   | 58  | 23.9, 23.9 | 17.1, 17.1 | 39, 39   |
| Day166 | NA  | 47, 47   | NA  | 20.5, 20.5 | NA         | 32, 32   |
| Day182 | 240 | 25       | 66  | 13.7       | 6.8        | 19       |

Coagulation

|        |          |
|--------|----------|
|        | INR      |
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.2    |
| Day-42 | 1.06     |
| Day1   | 1.1      |
| Day8   | 1.07     |
| Day15  | 1.04     |
| Day28  | 1.05     |
| Day42  | 1.02     |
| Day57  | 1.06     |
| Day71  | 1.06     |
| Day79  | 1.02     |
| Day85  | 1.08     |
| Day113 | 1.06     |
| Day141 | 1.26     |
| Day154 | 1.4      |
| Day156 | 1.41     |
| Day161 | 1.42     |
| Day182 | 1.09     |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 38 - 50 |
| Day-42 | 41      |
| Day1   | 34      |
| Day8   | 40      |
| Day15  | 42      |
| Day28  | 39      |
| Day42  | 42      |
| Day57  | 43      |
| Day71  | 40      |
| Day79  | 42      |
| Day85  | 41      |
| Day113 | 44      |
| Day141 | 39      |
| Day154 | 38      |
| Day156 | 34      |
| Day161 | 29      |
| Day166 | 31      |
| Day182 | 39      |

CBC

|        | PMNB      | PLAT                 | WBC                  | HCT       | HB        | LYMPH     | EOS      |
|--------|-----------|----------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Units  | fraction  | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol       | g/L       | fraction  | fraction |
| Range  | .36 - .84 | 130 - 400            | 3.5 - 9              | .36 - .45 | 120 - 150 | .17 - .49 | 0 - .1   |
| Day-42 | .585      | 183                  | 4.5                  | .416      | 141       | .31       | .02      |
| Day1   | .425      | 154                  | 3.8                  | .384      | 129       | .365      | .06      |
| Day8   | .54       | 200                  | 5                    | .423      | 141       | .295      | .045     |
| Day15  | .57       | 224                  | 6.4                  | .426      | 141       | .29       | .05      |
| Day28  | .385      | 172                  | 4.7                  | .396      | 133       | .42       | .07      |
| Day42  | .575      | 231                  | 4.7                  | .423      | 140       | .29       | .035     |
| Day57  | .55       | 195                  | 4.7                  | .423      | 142       | .33       | .03      |
| Day71  | .515      | 178                  | 4.6                  | .399      | 136       | .365      | .035     |
| Day79  | .54       | 184                  | 4.7                  | .408      | 136       | .37       | .04      |

|        |      |     |     |      |     |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day85  | .55  | 182 | 4.7 | .411 | 137 | .35  | .03  |
| Day113 | .48  | 169 | 4.4 | .419 | 139 | .33  | .05  |
| Day141 | .54  | 153 | 3.9 | .426 | 141 | .37  | .03  |
| Day154 | .619 | 166 | 6.1 | .439 | 148 | .277 | .01  |
| Day156 | .611 | 168 | 5   | .416 | 144 | .273 | .004 |
| Day161 | .361 | 119 | 3.2 | .38  | 125 | .397 | .066 |
| Day166 | .338 | 133 | 3.2 | .375 | 126 | .447 | .047 |
| Day182 | .55  | 147 | 5.5 | .445 | 148 | .31  | .04  |

**AI443117-29-105 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST      | GGT  | TBILI    | DBILI    | ALT      |
|--------|-------|----------|------|----------|----------|----------|
| Units  | U/L   | U/L      | U/L  | mg/dL    | mg/dL    | U/L      |
| Range  | - 360 | - 35     | - 50 | - 1.1    | - .3     | - 40     |
| Day-42 | 217   | 36       | 37   | .6       | .2       | 31       |
| Day1   | 249   | 35       | 29   | .5       | .2       | 26       |
| Day8   | 259   | 20       | 29   | .6       | .2       | 15       |
| Day15  | 241   | 20       | 25   | .7       | .2       | 14       |
| Day28  | 189   | 19       | 19   | .5       | .2       | 13       |
| Day42  | 220   | 20       | 22   | .6       | .2       | 15       |
| Day57  | 222   | 21       | 21   | .6       | .2       | 16       |
| Day71  | 215   | 19       | 15   | .7       | .2       | 14       |
| Day79  | 234   | 20       | 17   | .5       | .2       | 14       |
| Day85  | 211   | 20       | 15   | .7       | .2       | 14       |
| Day113 | 226   | 53       | 20   | .8       | .2       | 59       |
| Day141 | 265   | 182      | 65   | 1.5      | .6       | 189      |
| Day154 | 280   | 338, 338 | 110  | 3.1, 3.1 | 2, 2     | 308, 308 |
| Day156 | 218   | 142, 142 | 92   | 2.8, 2.8 | 1.7, 1.7 | 183, 183 |
| Day161 | 157   | 55, 55   | 58   | 1.4, 1.4 | 1, 1     | 39, 39   |
| Day166 | NA    | 47, 47   | NA   | 1.2, 1.2 | NA       | 32, 32   |
| Day182 | 240   | 25       | 66   | .8       | .4       | 19       |

Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.2    |
| Day-42 | 1.06     |
| Day1   | 1.1      |
| Day8   | 1.07     |
| Day15  | 1.04     |
| Day28  | 1.05     |
| Day42  | 1.02     |
| Day57  | 1.06     |
| Day71  | 1.06     |
| Day79  | 1.02     |
| Day85  | 1.08     |
| Day113 | 1.06     |
| Day141 | 1.26     |
| Day154 | 1.4      |
| Day156 | 1.41     |
| Day161 | 1.42     |
| Day182 | 1.09     |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/dL    |
| Range  | 3.8 - 5 |
| Day-42 | 4.1     |
| Day1   | 3.4     |
| Day8   | 4       |
| Day15  | 4.2     |
| Day28  | 3.9     |
| Day42  | 4.2     |
| Day57  | 4.3     |
| Day71  | 4       |
| Day79  | 4.2     |
| Day85  | 4.1     |

|        |     |
|--------|-----|
| Day113 | 4.4 |
| Day141 | 3.9 |
| Day154 | 3.8 |
| Day156 | 3.4 |
| Day161 | 2.9 |
| Day166 | 3.1 |
| Day182 | 3.9 |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT     | HB      | LYMPH   | EOS    |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|---------|---------|---------|--------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %       | g/dL    | %       | %      |
| Range  | 36 - 84 | 130 - 400            | 3.5 - 9               | 36 - 45 | 12 - 15 | 17 - 49 | 0 - 10 |
| Day-42 | 58.5    | 183                  | 4.5                   | 41.6    | 14.1    | 31      | 2      |
| Day1   | 42.5    | 154                  | 3.8                   | 38.4    | 12.9    | 36.5    | 6      |
| Day8   | 54      | 200                  | 5                     | 42.3    | 14.1    | 29.5    | 4.5    |
| Day15  | 57      | 224                  | 6.4                   | 42.6    | 14.1    | 29      | 5      |
| Day28  | 38.5    | 172                  | 4.7                   | 39.6    | 13.3    | 42      | 7      |
| Day42  | 57.5    | 231                  | 4.7                   | 42.3    | 14      | 29      | 3.5    |
| Day57  | 55      | 195                  | 4.7                   | 42.3    | 14.2    | 33      | 3      |
| Day71  | 51.5    | 178                  | 4.6                   | 39.9    | 13.6    | 36.5    | 3.5    |
| Day79  | 54      | 184                  | 4.7                   | 40.8    | 13.6    | 37      | 4      |
| Day85  | 55      | 182                  | 4.7                   | 41.1    | 13.7    | 35      | 3      |
| Day113 | 48      | 169                  | 4.4                   | 41.9    | 13.9    | 33      | 5      |
| Day141 | 54      | 153                  | 3.9                   | 42.6    | 14.1    | 37      | 3      |
| Day154 | 61.9    | 166                  | 6.1                   | 43.9    | 14.8    | 27.7    | 1      |
| Day156 | 61.1    | 168                  | 5                     | 41.6    | 14.4    | 27.3    | .4     |
| Day161 | 36.1    | 119                  | 3.2                   | 38      | 12.5    | 39.7    | 6.6    |
| Day166 | 33.8    | 133                  | 3.2                   | 37.5    | 12.6    | 44.7    | 4.7    |
| Day182 | 55      | 147                  | 5.5                   | 44.5    | 14.8    | 31      | 4      |

**Subject Identifier:** AI443117-29-310

**Protocol:** AI443117

**Event:** 結節性紅斑 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 87)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 69 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: MENIERE'S DISEASE; CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION, HYPERTENSIVE HEART DISEASE; GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS, ESOPHAGEAL VARICES, GASTRITIS ATROPHIC, REFLUX GASTRITIS; HEPATOBILIARY: CALCULUS GALLBLADDER; ENDOCRINE-METABOLIC: DIABETES MELLITUS; NEOPLASIA: BREAST CANCER

**Prior and Concomitant Medication(s):** AMLODIPINE; GLIMEPIRIDE; GUAIAZULENE; LEVOGLUTAMIDE; ACETAMINOPHEN; FEXOFENADINE; BETAMETHASONE TOPICAL; ETHACRIDINE; LIRANAFTATE; UREA TOPICAL; CEFCAEPENE PIVOXIL; CEF DINIR; BETAMETHASONE; TEPRENONE

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-29-310 は 69 歳の女性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、高血圧、乳癌、メニエール病及び胆嚢結石があった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 1282627 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV）100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠プラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 64、右下肢の腫脹及び硬結が発現した<sup>16</sup>。同日（Day 64）、被験者は非重篤の有害事象の Grade 2 の結節性紅斑と診断された。Day 70、右下肢の発赤及び腫脹が悪化したため、被験者は地域の病院を受診した（DIMS P.15）<sup>16</sup>。治験薬投与に関する措置は取られなかった。同日（Day 70）、アセトアミノフェン、局所用ベタメタゾン、ethacridine、フェキソフェナジン、リラナフタート及び局所用尿素の投与が開始された。Day 75 までアセトアミノフェン及びフェキソフェナジンは投与された。Day 76、症状が改善しなかったため、被験者は地域の病院を受診した<sup>16</sup>。同日（Day 76）、セフカペンの投与が開始され、Day 83 まで投与された。

Day 84、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を受け、DCV 60 mg 錠 1 日 1 回 + ASV 100 mg カプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 84、症状が改善しなかったため、被験者は再度地域の病院を受診した<sup>16</sup>。同日（Day 84）、セフジニルの投与が開始された。Day 86、皮膚生検の結果、脂肪皮膚硬化症が認められた。局所用ベタメタゾン、セフジニル、ethacridine、リラナフタート及び局所用尿素は Day 86 まで投与された。同日（Day 86）、アセトアミノフェン、ベタメタゾン及びテプレノンの投与が開始された。

Day 87、症状が改善せず、疼痛が高度になり、歩行困難となった<sup>16</sup>。被験者は Grade 2 の結節性紅斑（医師報告用語：結節性紅斑の悪化）のため入院した。治験薬投与に関する措置は取られなかった。

Day 97、症状は経口薬の投与及び安静により改善した<sup>16</sup>。同日（Day 97）、被験者は退院した<sup>16</sup>。

Day 111、他院の外来部門を受診し、ベタメタゾン錠及びテプレノン細粒の用量が減量された<sup>16</sup>。

Day 113、被験者は治験のために来院し、症状の改善が確認された<sup>16</sup>。Day 124 までアセトアミノフェン

ン、ベタメタゾン及びテプレノンに投与された。Day 125、被験者は他院の外来部門を受診した<sup>16</sup>。同日（Day 125）、結節性紅斑の事象は回復した。

Day 149、非重篤の有害事象の Grade 2 の血栓後症候群（医師報告用語：脂肪皮膚硬化症）が発現した。アセトアミノフェン及びテプレノンの投与が再開された。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV/ASV の最終投与を Day 168 に受けた。

投与終了後 4 週時点で、HCV RNA の最終値は 25 IU/mL 未満（検出せず）であった。

データベース固定時点で、血栓後症候群の事象は持続しており、テプレノンの投与は継続中であった。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、結節性紅斑は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：結節性紅斑は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>16</sup>。

BMS の因果関係の評価：結節性紅斑は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>16</sup>。

#### AI443117-29-310 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 50 | - 18.8 | - 5.1  | - 40 |
| Day-36 | 492   | 38   | 41   | 15.4   | 6.8    | 27   |
| Day1   | 448   | 50   | 55   | 13.7   | 5.1    | 41   |
| Day8   | 402   | 21   | 48   | 10.3   | 5.1    | 19   |
| Day15  | 452   | 23   | 50   | 22.2   | 8.6    | 15   |
| Day29  | 459   | 18   | 37   | 17.1   | 6.8    | 12   |
| Day43  | 459   | 18   | 36   | 17.1   | 6.8    | 11   |
| Day57  | 486   | 25   | 33   | 13.7   | 6.8    | 18   |
| Day71  | 482   | 40   | 43   | 20.5   | 8.6    | 35   |
| Day78  | 471   | 31   | 44   | 17.1   | 6.8    | 26   |
| Day85  | 476   | 30   | 46   | 18.8   | 8.6    | 24   |
| Day113 | 348   | 18   | 47   | 18.8   | 6.8    | 26   |
| Day141 | 307   | 26   | 48   | 17.1   | 6.8    | 36   |
| Day169 | 372   | 50   | 82   | 20.5   | 8.6    | 40   |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.2    |
| Day-36 | 1.05     |

|        |      |
|--------|------|
| Day1   | 1.03 |
| Day8   | 1.02 |
| Day15  | 1.08 |
| Day29  | 1.06 |
| Day43  | 1.1  |
| Day57  | 1.09 |
| Day71  | 1.11 |
| Day78  | 1.14 |
| Day85  | 1.14 |
| Day113 | 1.04 |
| Day141 | 1.05 |
| Day169 | 1.16 |

Blood chemistry

|        |         |
|--------|---------|
|        | ALB     |
| Units  | g/L     |
| Range  | 38 - 50 |
| Day-36 | 41      |
| Day1   | 43      |
| Day8   | 38      |
| Day15  | 44      |
| Day29  | 42      |
| Day43  | 41      |
| Day57  | 41      |
| Day71  | 41      |
| Day78  | 40      |
| Day85  | 39      |
| Day113 | 42      |
| Day141 | 37      |
| Day169 | 41      |

CBC

|       | PMNB      | PLAT                 | WBC                  | HCT       | HB        | LYMPH     | EOS      |
|-------|-----------|----------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Units | fraction  | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol       | g/L       | fraction  | fraction |
| Range | .36 - .84 | 130 - 400            | 3.5 - 9              | .36 - .45 | 120 - 150 | .17 - .49 | 0 - .1   |



|        |      |     |     |      |     |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day-36 | .55  | 136 | 3.8 | .392 | 129 | .38  | .01  |
| Day1   | .52  | 145 | 4.2 | .384 | 127 | .31  | .05  |
| Day8   | .51  | 131 | 3.3 | .345 | 113 | .35  | .03  |
| Day15  | .585 | 160 | 4.2 | .38  | 126 | .255 | .09  |
| Day29  | .625 | 136 | 4.3 | .359 | 116 | .255 | .045 |
| Day43  | .475 | 145 | 3.7 | .358 | 118 | .325 | .065 |
| Day57  | .58  | 130 | 3.5 | .344 | 114 | .255 | .095 |
| Day71  | .61  | 152 | 3.9 | .349 | 115 | .27  | .055 |
| Day78  | .59  | 147 | 4.1 | .35  | 116 | .25  | .06  |
| Day85  | .68  | 157 | 3.9 | .341 | 112 | .18  | .05  |
| Day113 | .665 | 124 | 5   | .377 | 125 | .26  | .025 |
| Day141 | .63  | 171 | 5.7 | .362 | 119 | .25  | .03  |
| Day169 | .59  | 180 | 4   | .344 | 112 | .275 | .025 |

**AI443117-29-310 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 360 | - 35 | - 50 | - 1.1 | - .3  | - 40 |
| Day-36 | 492   | 38   | 41   | .9    | .4    | 27   |
| Day1   | 448   | 50   | 55   | .8    | .3    | 41   |
| Day8   | 402   | 21   | 48   | .6    | .3    | 19   |
| Day15  | 452   | 23   | 50   | 1.3   | .5    | 15   |
| Day29  | 459   | 18   | 37   | 1     | .4    | 12   |
| Day43  | 459   | 18   | 36   | 1     | .4    | 11   |
| Day57  | 486   | 25   | 33   | .8    | .4    | 18   |
| Day71  | 482   | 40   | 43   | 1.2   | .5    | 35   |
| Day78  | 471   | 31   | 44   | 1     | .4    | 26   |
| Day85  | 476   | 30   | 46   | 1.1   | .5    | 24   |
| Day113 | 348   | 18   | 47   | 1.1   | .4    | 26   |
| Day141 | 307   | 26   | 48   | 1     | .4    | 36   |
| Day169 | 372   | 50   | 82   | 1.2   | .5    | 40   |

Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.2    |
| Day-36 | 1.05     |
| Day1   | 1.03     |
| Day8   | 1.02     |
| Day15  | 1.08     |
| Day29  | 1.06     |
| Day43  | 1.1      |
| Day57  | 1.09     |
| Day71  | 1.11     |
| Day78  | 1.14     |
| Day85  | 1.14     |
| Day113 | 1.04     |
| Day141 | 1.05     |
| Day169 | 1.16     |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/dL    |
| Range  | 3.8 - 5 |
| Day-36 | 4.1     |
| Day1   | 4.3     |
| Day8   | 3.8     |
| Day15  | 4.4     |
| Day29  | 4.2     |
| Day43  | 4.1     |
| Day57  | 4.1     |
| Day71  | 4.1     |
| Day78  | 4       |
| Day85  | 3.9     |
| Day113 | 4.2     |
| Day141 | 3.7     |
| Day169 | 4.1     |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT     | HB      | LYMPH   | EOS    |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|---------|---------|---------|--------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %       | g/dL    | %       | %      |
| Range  | 36 - 84 | 130 - 400            | 3.5 - 9               | 36 - 45 | 12 - 15 | 17 - 49 | 0 - 10 |
| Day-36 | 55      | 136                  | 3.8                   | 39.2    | 12.9    | 38      | 1      |
| Day1   | 52      | 145                  | 4.2                   | 38.4    | 12.7    | 31      | 5      |
| Day8   | 51      | 131                  | 3.3                   | 34.5    | 11.3    | 35      | 3      |
| Day15  | 58.5    | 160                  | 4.2                   | 38      | 12.6    | 25.5    | 9      |
| Day29  | 62.5    | 136                  | 4.3                   | 35.9    | 11.6    | 25.5    | 4.5    |
| Day43  | 47.5    | 145                  | 3.7                   | 35.8    | 11.8    | 32.5    | 6.5    |
| Day57  | 58      | 130                  | 3.5                   | 34.4    | 11.4    | 25.5    | 9.5    |
| Day71  | 61      | 152                  | 3.9                   | 34.9    | 11.5    | 27      | 5.5    |
| Day78  | 59      | 147                  | 4.1                   | 35      | 11.6    | 25      | 6      |
| Day85  | 68      | 157                  | 3.9                   | 34.1    | 11.2    | 18      | 5      |
| Day113 | 66.5    | 124                  | 5                     | 37.7    | 12.5    | 26      | 2.5    |
| Day141 | 63      | 171                  | 5.7                   | 36.2    | 11.9    | 25      | 3      |
| Day169 | 59      | 180                  | 4                     | 34.4    | 11.2    | 27.5    | 2.5    |

**Subject Identifier:** AI443117-3-249

**Protocol:** AI443117

**Event:** 前立腺癌 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 167)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 58 YEARS

**Gender:** MALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; GASTROINTESTINAL: CHRONIC GASTRITIS, REFLUX OESOPHAGITIS; RENAL: NEPHROLITHIASIS; GENITOURINARY: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA; ENDOCRINE-METABOLIC: HYPERLIPIDAEMIA, TYPE 2 DIABETES MELLITUS; HEMATOLOGIC-LYMPHATIC: IRON DEFICIENCY ANAEMIA; OTHER: ROAD TRAFFIC ACCIDENT(LEFT FOOT AMPUTATION)

**Prior and Concomitant Medication(s):** CANDESARTAN; GLIMEPIRIDE; LANSOPRAZOLE; OMEGA 3; VILDAGLIPTIN; TAMSULOSIN; IRON; AZILSARTAN; TOSUFLOXACIN; BICALUTAMIDE; LEUPROLIDE

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-3-249 は 58 歳の男性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、良性前立腺肥大症があった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 73323 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV）100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠プラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 84、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を受け、DCV 60 mg 錠 1 日 1 回 + ASV 100 mg カプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 126、臨床検査の結果、前立腺特異抗原（PSA）が 10.83 µg/mL と増加が認められた。Day 133 に実施された再検査では、PSA は 11.05µg/mL であった<sup>17</sup>。

Day 140、経直腸的超音波検査が実施された<sup>17</sup>。

Day 167、前立腺生検のため被験者は入院し、重篤な有害事象の Grade 1 の前立腺癌と診断された。前立腺癌は治験責任医師等によって治験薬投与と関連なしと判断された。トスフロキサシントシル酸塩水和物の投与が開始された（Day 167～継続中）。治験薬に関する措置は取られなかった。Day 168、被験者は退院した。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV/ASV の最終投与を Day 168 に受けた。

追跡調査期間中の Day 195 に実施された骨シンチグラフィ並びに Day 197 に実施された核磁気共鳴画像法（MRI）及びコンピュータ断層撮影法（CT）では骨転移は認められなかった<sup>17</sup>。ビカルタミド及び leuprolide の投与が開始された（Day 204）。

データベース固定時点で、前立腺癌は回復していなかった。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、前立腺癌の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：前立腺癌は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>17</sup>。  
BMS の因果関係の評価：前立腺癌は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>17</sup>。

#### AI443117-3-249 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 47 | - 20.5 | - 3.4  | - 42 |
| Day-35 | 242   | 54   | 25   | 10.3   | 1.2    | 57   |
| Day1   | 243   | 59   | 40   | 10.4   | 1      | 69   |
| Day8   | 254   | 28   | 36   | 12.3   | 1.2    | 31   |
| Day15  | 258   | 22   | 34   | 12.1   | 1.2    | 21   |
| Day29  | 267   | 20   | 32   | 10.9   | .7     | 21   |
| Day43  | 255   | 20   | 31   | 12.1   | .9     | 19   |
| Day57  | 264   | 17   | 30   | 7.5    | .7     | 18   |
| Day71  | 239   | 19   | 26   | 9.2    | 1      | 16   |
| Day78  | 258   | 20   | 27   | 9.9    | 1      | 17   |
| Day85  | 254   | 18   | 26   | 7.2    | .5     | 16   |
| Day113 | 261   | 16   | 26   | 9.6    | .9     | 14   |
| Day141 | 271   | 18   | 27   | 8.6    | .5     | 16   |
| Day169 | 301   | 15   | 27   | 7.5    | .5     | 15   |
| Day197 | 247   | 17   | 26   | 13.7   | .9     | 16   |

##### Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1      |
| Day-35 | 1.1      |
| Day1   | 1.06     |
| Day8   | 1.07     |
| Day15  | 1.04     |
| Day29  | 1.06     |
| Day43  | 1.09     |
| Day57  | 1.06     |
| Day71  | 1.09     |
| Day78  | 1.09     |

|        |      |
|--------|------|
| Day85  | 1.07 |
| Day113 | 1.06 |
| Day141 | 1.08 |
| Day169 | 1    |
| Day197 | 1.08 |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 49 |
| Day-35 | 38      |
| Day1   | 40      |
| Day8   | 40      |
| Day15  | 39      |
| Day29  | 39      |
| Day43  | 41      |
| Day57  | 40      |
| Day71  | 40      |
| Day78  | 42      |
| Day85  | 42      |
| Day113 | 41      |
| Day141 | 41      |
| Day169 | 42      |
| Day197 | 43      |

CBC

|        | PMNB        | PLAT      | WBC       | HCT     | HB        | LYMPH       | EOS        |
|--------|-------------|-----------|-----------|---------|-----------|-------------|------------|
| Units  | fraction    | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol     | g/L       | Fraction    | fraction   |
| Range  | .365 - .758 | 150 - 350 | 3.5 - 8.5 | .4 - .5 | 135 - 170 | .196 - .527 | .01 - .078 |
| Day-35 | .533        | 185       | 6.7       | .333    | 100       | .385        | .001       |
| Day1   | .569        | 130       | 5.6       | .376    | 116       | .348        | .005       |
| Day8   | .578        | 135       | 5.8       | .386    | 123       | .334        | .009       |
| Day15  | .626        | 104       | 6.1       | .385    | 124       | .285        | .007       |
| Day29  | .591        | 133       | 6.7       | .378    | 124       | .326        | .01        |
| Day43  | .591        | 131       | 6.6       | .389    | 128       | .326        | .009       |

|        |      |     |     |      |     |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day57  | .638 | 141 | 6.3 | .377 | 123 | .262 | .008 |
| Day71  | .565 | 151 | 6.4 | .373 | 121 | .34  | .006 |
| Day78  | .697 | 138 | 7.2 | .37  | 119 | .235 | .004 |
| Day85  | .634 | 153 | 6.6 | .371 | 120 | .285 | .008 |
| Day113 | .65  | 146 | 7.7 | .371 | 119 | .278 | .006 |
| Day141 | .673 | 152 | 7.6 | .365 | 115 | .254 | .003 |
| Day169 | .73  | 151 | 8.7 | .379 | 120 | .201 | .006 |
| Day197 | .696 | 169 | 7   | .368 | 115 | .247 | .003 |

**AI443117-3-249 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 359 | - 33 | - 47 | - 1.2 | - .2  | - 42 |
| Day-35 | 242   | 54   | 25   | .6    | .07   | 57   |
| Day1   | 243   | 59   | 40   | .6    | .06   | 69   |
| Day8   | 254   | 28   | 36   | .7    | .07   | 31   |
| Day15  | 258   | 22   | 34   | .7    | .07   | 21   |
| Day29  | 267   | 20   | 32   | .6    | .04   | 21   |
| Day43  | 255   | 20   | 31   | .7    | .05   | 19   |
| Day57  | 264   | 17   | 30   | .4    | .04   | 18   |
| Day71  | 239   | 19   | 26   | .5    | .06   | 16   |
| Day78  | 258   | 20   | 27   | .6    | .06   | 17   |
| Day85  | 254   | 18   | 26   | .4    | .03   | 16   |
| Day113 | 261   | 16   | 26   | .6    | .05   | 14   |
| Day141 | 271   | 18   | 27   | .5    | .03   | 16   |
| Day169 | 301   | 15   | 27   | .4    | .03   | 15   |
| Day197 | 247   | 17   | 26   | .8    | .05   | 16   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1      |
| Day-35 | 1.1      |
| Day1   | 1.06     |

|        |      |
|--------|------|
| Day8   | 1.07 |
| Day15  | 1.04 |
| Day29  | 1.06 |
| Day43  | 1.09 |
| Day57  | 1.06 |
| Day71  | 1.09 |
| Day78  | 1.09 |
| Day85  | 1.07 |
| Day113 | 1.06 |
| Day141 | 1.08 |
| Day169 | 1    |
| Day197 | 1.08 |

Blood chemistry

|        |           |
|--------|-----------|
|        | ALB       |
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 4.9 |
| Day-35 | 3.8       |
| Day1   | 4         |
| Day8   | 4         |
| Day15  | 3.9       |
| Day29  | 3.9       |
| Day43  | 4.1       |
| Day57  | 4         |
| Day71  | 4         |
| Day78  | 4.2       |
| Day85  | 4.2       |
| Day113 | 4.1       |
| Day141 | 4.1       |
| Day169 | 4.2       |
| Day197 | 4.3       |



CBC

|        | PMNB        | PLAT                 | WBC                   | HCT     | HB        | LYMPH       | EOS     |
|--------|-------------|----------------------|-----------------------|---------|-----------|-------------|---------|
| Units  | %           | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %       | g/dL      | %           | %       |
| Range  | 36.5 - 75.8 | 150 - 350            | 3.5 - 8.5             | 40 - 50 | 13.5 - 17 | 19.6 - 52.7 | 1 - 7.8 |
| Day-35 | 53.3        | 185                  | 6.7                   | 33.3    | 10        | 38.5        | .1      |
| Day1   | 56.9        | 130                  | 5.6                   | 37.6    | 11.6      | 34.8        | .5      |
| Day8   | 57.8        | 135                  | 5.8                   | 38.6    | 12.3      | 33.4        | .9      |
| Day15  | 62.6        | 104                  | 6.1                   | 38.5    | 12.4      | 28.5        | .7      |
| Day29  | 59.1        | 133                  | 6.7                   | 37.8    | 12.4      | 32.6        | 1       |
| Day43  | 59.1        | 131                  | 6.6                   | 38.9    | 12.8      | 32.6        | .9      |
| Day57  | 63.8        | 141                  | 6.3                   | 37.7    | 12.3      | 26.2        | .8      |
| Day71  | 56.5        | 151                  | 6.4                   | 37.3    | 12.1      | 34          | .6      |
| Day78  | 69.7        | 138                  | 7.2                   | 37      | 11.9      | 23.5        | .4      |
| Day85  | 63.4        | 153                  | 6.6                   | 37.1    | 12        | 28.5        | .8      |
| Day113 | 65          | 146                  | 7.7                   | 37.1    | 11.9      | 27.8        | .6      |
| Day141 | 67.3        | 152                  | 7.6                   | 36.5    | 11.5      | 25.4        | .3      |
| Day169 | 73          | 151                  | 8.7                   | 37.9    | 12        | 20.1        | .6      |
| Day197 | 69.6        | 169                  | 7                     | 36.8    | 11.5      | 24.7        | .3      |

**Subject Identifier:** AI443117-31-116

**Protocol:** AI443117

**Event:** 難聴 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 124)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 60 mg tablet QD/ASV 100 mg capsule BID for 24 weeks; and DCV/ASV/BCV FDC placebo tablet BID for 12 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV

**Age:** 66 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: No

**General Medical History:** CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; HEPATOBILIARY: GALLBLADDER POLYP; RENAL: RENAL CYST, RENAL STONE; MUSCULOSKELETAL: TENOSYNOVITIS

**Prior and Concomitant Medication(s):** AMLODIPINE; DEXAMETHASONE; BICARBONATE; SODIUM BICARBONATE; NACL/POTAS/SODLAC; LACTATED RINGERS; BETAHISTINE; PREDNISOLONE; ELECTROLYTE SOLUTION; CYANOCOBALAMIN; PARENTERAL NUTRITION; METHYLPREDNISOLONE; ALPROSTADIL; FAMOTIDINE; CYANOCOBALAMIN; ADENOSINE; HERBS

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-31-116 は 66 歳の女性で、肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 21763730 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV） 60 mg 錠 1 日 1 回/アスナプレビル（ASV） 100 mg カプセル 1 日 2 回及び DCV/ASV/beclabuvir（BCV）配合錠プラセボ錠 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 84、被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を受け、DCV 60 mg 錠 1 日 1 回 + ASV 100 mg カプセル 1 日 2 回の投与を継続した。

Day 124（DCV/ASV/BCV 配合錠のプラセボ錠最終投与後 37 日）、Grade 3 の浮動性めまい、Grade 1 の食欲減退及び Grade 1 の悪心が報告された。同日（Day 124）、重篤な有害事象の Grade 3 の難聴が疑われ、被験者は入院した。Day 124、重炭酸塩が投与され、炭酸水素ナトリウム、グルコース/塩化ナトリウム/カリウム/乳酸ナトリウム、乳酸リンゲル液及びベタヒスチンの投与が開始された。Day 125 まで炭酸ナトリウムの投与は継続された。Day 126、頭部コンピュータ断層撮影法（CT）では異常は認められなかった。グルコース/塩化ナトリウム/カリウム/乳酸ナトリウムの投与は Day 126 まで継続された。同日（Day 126）、プレドニゾロンが投与され、電解質溶液及びシアノコバラミンの投与が開始された。

Day 127、プレドニゾロンはメチルプレドニゾロンに変更され、注射液が投与された。乳酸リンゲル液及び電解質溶液の投与は Day 127 まで継続された。

Day 128、純音聴力検査の結果、重篤な有害事象の難聴（右耳）が確認された。ベタヒスチン及びシアノコバラミンの投与は Day 128 まで継続された。

Day 130、2 回目の純音聴力検査の結果、右耳の高度の難聴が認められたため、DCV/ASV の投与は一旦中断された。同日（Day 130）、アルプロスタジルの投与が開始された。Day 132 までメチルプレドニゾロンの投与は継続された。Day 133、ファモチジン及びプレドニゾロンの投与が開始された。

Day 134、3 回目の純音聴力検査の結果、右耳の高度の難聴が認められた。

同日（Day 134）、被験者は治験薬投与の再開を望まず、治験薬投与の中止を依頼した。被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠プラセボ錠の最終投与を Day 87 に受け、DCV/ASV の最終投与を Day 130 に受けた。

Day 135、4回目の純音聴力検査の結果、右耳の高度の難聴が認められた。

Day 137、5回目の純音聴力検査の結果、右耳の高度の難聴が認められた。Day 139までファモチジン及びプレドニゾロンの投与は継続された。

Day 139、被験者は退院した。

Day 140、シアノコバラミン及びアデノシンの投与が開始された。

Day 147、6回目の純音聴力検査の結果、右耳の高度の難聴が認められた。

Day 164、食欲減退及び悪心の事象は回復した。

Day 175、7回目の純音聴力検査の結果、右耳の高度の難聴が認められた。

Day 182、浮動性めまいの事象は回復した。

Day 207、漢方薬の投与が開始され、Day 254まで継続された。

データベース固定時点で、難聴の事象は持続しており、シアノコバラミン及びアデノシンの投与は継続中であった。

被験者はSVR 12を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、難聴の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

CIOMSからの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：難聴は盲検下での治験薬投与と関連あり<sup>18</sup>。

BMSの因果関係の評価：難聴は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>18</sup>。

#### AI443117-31-116 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 338 | - 40 | - 48 | - 20.5 | - 6.8  | - 45 |
| Day-40 | 312   | 44   | 48   | 13.7   | 3.4    | 59   |
| Day1   | 319   | 45   | 44   | 13.7   | 3.4    | 49   |
| Day8   | 300   | 18   | 37   | 13.7   | 3.4    | 20   |
| Day14  | 255   | 14   | 57   | 27.4   | 10.3   | 17   |
| Day24  | 312   | 15   | 95   | 10.3   | 3.4    | 15   |
| Day29  | 289   | 21   | 61   | 8.6    | 3.4    | 17   |
| Day45  | 271   | 23   | 16   | 15.4   | 3.4    | 22   |
| Day57  | 266   | 39   | 13   | 10.3   | 3.4    | 42   |
| Day71  | 297   | 40   | 16   | 10.3   | 3.4    | 52   |
| Day78  | 288   | 32   | 16   | 12     | 3.4    | 39   |
| Day88  | 298   | 29   | 15   | 12     | 3.4    | 30   |
| Day115 | 308   | 23   | 14   | 13.7   | 3.4    | 20   |
| Day148 | 231   | 21   | 27   | 10.3   | 1.7    | 23   |
| Day164 | 245   | 19   | 28   | 12     | 3.4    | 14   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.13   |
| Day-40 | 1.05     |
| Day1   | 1.06     |
| Day8   | 1.05     |
| Day14  | 1.29     |
| Day24  | 1.14     |
| Day29  | 1.09     |
| Day45  | 1.12     |
| Day57  | 1.06     |
| Day71  | 1.1      |
| Day78  | 1.08     |
| Day88  | 1.08     |
| Day115 | 1.06     |
| Day148 | .95      |
| Day164 | 1.02     |

Blood chemistry

|        | ALB     |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 37 - 55 |
| Day-40 | 47      |
| Day1   | 47      |
| Day8   | 45      |
| Day14  | 38      |
| Day24  | 40      |
| Day29  | 40      |
| Day45  | 41      |
| Day57  | 42      |
| Day71  | 42      |
| Day78  | 42      |
| Day88  | 44      |
| Day115 | 42      |

|        |    |
|--------|----|
| Day148 | 40 |
| Day164 | 40 |

CBC

|        | PMNB      | PLAT      | WBC       | HCT         | HB        | LYMPH    | EOS      |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|----------|
| Units  | fraction  | x10*9 c/L | x10*9 c/L | Vol         | g/L       | fraction | fraction |
| Range  | .27 - .91 | 140 - 379 | 3.5 - 9.7 | .343 - .452 | 112 - 152 | .18 - .5 | 0 - .07  |
| Day-40 | .64       | 223       | 6.5       | .434        | 153       | .31      | 0        |
| Day1   | .49       | 210       | 4.79      | .428        | 147       | .45      | 0        |
| Day8   | .55       | 208       | 7.72      | .434        | 149       | .4       | .01      |
| Day14  | .8        | 150       | 8.99      | .39         | 136       | .13      | .02      |
| Day24  | .45       | 318       | 7.82      | .39         | 133       | .42      | .06      |
| Day29  | .63       | 321       | 6.8       | .398        | 134       | .32      | .02      |
| Day45  | .44       | 192       | 6.24      | .397        | 135       | .49      | .01      |
| Day57  | .56       | 211       | 6.01      | .425        | 142       | .37      | .02      |
| Day71  | .51       | 208       | 6.4       | .404        | 138       | .42      | .02      |
| Day78  | .52       | 213       | 7.41      | .418        | 144       | .41      | .03      |
| Day88  | .51       | 218       | 6.44      | .43         | 149       | .45      | .01      |
| Day115 | .55       | 211       | 6.9       | .44         | 151       | .4       | 0        |
| Day148 | .62       | 188       | 8.99      | .441        | 150       | .35      | 0        |
| Day164 | .42       | 295       | 7.3       | .413        | 145       | .51      | .01      |

AI443117-31-116 Labs in US Units

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 338 | - 40 | - 48 | - 1.2 | - .4  | - 45 |
| Day-40 | 312   | 44   | 48   | .8    | .2    | 59   |
| Day1   | 319   | 45   | 44   | .8    | .2    | 49   |
| Day8   | 300   | 18   | 37   | .8    | .2    | 20   |
| Day14  | 255   | 14   | 57   | 1.6   | .6    | 17   |
| Day24  | 312   | 15   | 95   | .6    | .2    | 15   |
| Day29  | 289   | 21   | 61   | .5    | .2    | 17   |
| Day45  | 271   | 23   | 16   | .9    | .2    | 22   |
| Day57  | 266   | 39   | 13   | .6    | .2    | 42   |

|        |     |    |    |    |    |    |
|--------|-----|----|----|----|----|----|
| Day71  | 297 | 40 | 16 | .6 | .2 | 52 |
| Day78  | 288 | 32 | 16 | .7 | .2 | 39 |
| Day88  | 298 | 29 | 15 | .7 | .2 | 30 |
| Day115 | 308 | 23 | 14 | .8 | .2 | 20 |
| Day148 | 231 | 21 | 27 | .6 | .1 | 23 |
| Day164 | 245 | 19 | 28 | .7 | .2 | 14 |

#### Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | fraction |
| Range  | - 1.13   |
| Day-40 | 1.05     |
| Day1   | 1.06     |
| Day8   | 1.05     |
| Day14  | 1.29     |
| Day24  | 1.14     |
| Day29  | 1.09     |
| Day45  | 1.12     |
| Day57  | 1.06     |
| Day71  | 1.1      |
| Day78  | 1.08     |
| Day88  | 1.08     |
| Day115 | 1.06     |
| Day148 | .95      |
| Day164 | 1.02     |

#### Blood chemistry

| ALB    |           |
|--------|-----------|
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.7 - 5.5 |
| Day-40 | 4.7       |
| Day1   | 4.7       |
| Day8   | 4.5       |
| Day14  | 3.8       |
| Day24  | 4         |

|        |     |
|--------|-----|
| Day29  | 4   |
| Day45  | 4.1 |
| Day57  | 4.2 |
| Day71  | 4.2 |
| Day78  | 4.2 |
| Day88  | 4.4 |
| Day115 | 4.2 |
| Day148 | 4   |
| Day164 | 4   |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB          | LYMPH   | EOS   |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|-------------|-------------|---------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL        | %       | %     |
| Range  | 27 - 91 | 140 - 379            | 3.5 - 9.7             | 34.3 - 45.2 | 11.2 - 15.2 | 18 - 50 | 0 - 7 |
| Day-40 | 64      | 223                  | 6.5                   | 43.4        | 15.3        | 31      | 0     |
| Day1   | 49      | 210                  | 4.79                  | 42.8        | 14.7        | 45      | 0     |
| Day8   | 55      | 208                  | 7.72                  | 43.4        | 14.9        | 40      | 1     |
| Day14  | 80      | 150                  | 8.99                  | 39          | 13.6        | 13      | 2     |
| Day24  | 45      | 318                  | 7.82                  | 39          | 13.3        | 42      | 6     |
| Day29  | 63      | 321                  | 6.8                   | 39.8        | 13.4        | 32      | 2     |
| Day45  | 44      | 192                  | 6.24                  | 39.7        | 13.5        | 49      | 1     |
| Day57  | 56      | 211                  | 6.01                  | 42.5        | 14.2        | 37      | 2     |
| Day71  | 51      | 208                  | 6.4                   | 40.4        | 13.8        | 42      | 2     |
| Day78  | 52      | 213                  | 7.41                  | 41.8        | 14.4        | 41      | 3     |
| Day88  | 51      | 218                  | 6.44                  | 43          | 14.9        | 45      | 1     |
| Day115 | 55      | 211                  | 6.9                   | 44          | 15.1        | 40      | 0     |
| Day148 | 62      | 188                  | 8.99                  | 44.1        | 15          | 35      | 0     |
| Day164 | 42      | 295                  | 7.3                   | 41.3        | 14.5        | 51      | 1     |

**Subject Identifier:** AI443117-31-327

**Protocol:** AI443117

**Event:** 発熱 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 15)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablets BID for 12 weeks; and DCV placebo tablets QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 70 YEARS

**Gender:** FEMALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: MENIERE'S DISEASE;  
CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS; HEPATOBILIARY:  
HEMANGIOMA OF LIVER; GENITOURINARY: CALCULUS URETERIC(LEFT NEPHRECTOMY);  
PSYCHIATRIC: DEPRESSIVE STATE, INSOMNIA

**Prior and Concomitant Medication(s):** AMLODIPINE; BETAHISTINE; BROTILOLAM; LOXOPROFEN;  
REBAMIPIDE; ELECTROLYTE SOLUTION; SULBACTAM; ESZOPICLONE; EPRAZINONE;  
BIFIDOBACTERIUM; AMINO/MINRAL/MVI; URSODEOXYCHOLIC ACID

#### 臨床概要 :

被験者 AI443117-31-327 は 70 歳の女性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 1738182 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 5、非重篤の有害事象の Grade 1 の発熱が発現した。

Day 14、被験者は Grade 2 の下痢を訴えた。同日（Day 14）、ロキソプロフェン及びレバミピドの投与が開始された。

Day 15、吐き気、悪寒、倦怠感<sup>19</sup>、Grade 2 の食欲減退及び Grade 1 の嘔吐の症状が認められ、被験者は来院した。同日（Day 15）、発熱の事象は Grade 3（39.5°C）に悪化し、治験責任医師等は発熱の事象を重篤な有害事象と判断した。Day 15、被験者は入院し<sup>19</sup>、電解質溶液の投与を受けた。発熱の事象のため治験薬投与は中断された。Day 15、嘔吐の事象は介入なしで回復した。Day 16、血液培養の結果は正常であった。同日（Day 16）、体温が 39.4°C に上昇した<sup>19</sup>。

被験者は治験薬投与の再開を望まず、治験薬投与の中止を依頼した。被験者は DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 16 に受け、DCV プラセボ及び ASV プラセボの最終投与を Day 16 に受けた。

Day 23、食欲減退及び下痢の事象は回復し、体温は 36.8°C に下がった<sup>19</sup>。電解質溶液の投与は Day 23 まで継続された。ロキソプロフェン及びレバミピドの投与は Day 27 まで継続された。

Day 29、発熱の事象は回復し、被験者は退院した<sup>19</sup>。

被験者は SVR 12 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、発熱の事象は治験薬投与に関連ありと判断した。

#### CIOMS からの追加情報 :

治験責任医師等の因果関係の評価：発熱は盲検下での治験薬投与に関連あり<sup>19</sup>。

BMS の因果関係の評価：発熱は盲検下での治験薬投与に関連ないらしい<sup>19</sup>。



**AI443117-31-327 Labs in SI Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 338 | - 40 | - 49 | - 20.5 | - 6.8  | - 45 |
| Day-29 | 289   | 44   | 24   | 12     | 3.4    | 37   |
| Day-21 | 279   | 65   | 29   | 8.6    | 3.4    | 66   |
| Day1   | 293   | 68   | 36   | 10.3   | 3.4    | 74   |
| Day7   | 272   | 28   | 30   | 12     | 3.4    | 28   |
| Day15  | 294   | 34   | 25   | 13.7   | 5.1    | 24   |
| Day16  | 225   | 28   | 25   | 13.7   | 5.1    | 26   |
| Day17  | 237   | 24   | 53   | 15.4   | 8.6    | 29   |
| Day21  | 421   | 19   | 85   | 17.1   | 12     | 26   |
| Day24  | 386   | 18   | 74   | 10.3   | 6.8    | 19   |
| Day28  | 313   | 20   | 62   | 12     | NA     | 21   |
| Day42  | 342   | 20   | 40   | 8.6    | 3.4    | 11   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | Fraction |
| Range  | - 1.13   |
| Day-29 | 1.07     |
| Day-21 | 1.11     |
| Day1   | 1.1      |
| Day7   | 1.09     |
| Day15  | 1.14     |
| Day16  | 1.4      |
| Day17  | 1.37     |
| Day21  | 1.25     |
| Day24  | 1.25     |
| Day42  | 1.09     |

Blood chemistry

|       | ALB |
|-------|-----|
| Units | g/L |

|        |         |
|--------|---------|
| Range  | 37 - 55 |
| Day-29 | 42      |
| Day-21 | 39      |
| Day1   | 41      |
| Day7   | 39      |
| Day15  | 38      |
| Day16  | 31      |
| Day17  | 31      |
| Day21  | 25      |
| Day24  | 27      |
| Day28  | 29      |
| Day42  | 39      |

CBC

|        | PMNB      | PLAT      | WBC       | HCT         | HB        | LYMPH    | EOS      |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|----------|
| Units  | Fraction  | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol         | g/L       | fraction | fraction |
| Range  | .27 - .91 | 140 - 379 | 3.5 - 9.7 | .343 - .452 | 112 - 152 | .18 - .5 | 0 - .07  |
| Day-29 | .53       | 159       | 4.14      | .417        | 146       | .4       | .01      |
| Day-21 | .61       | 158       | 4.77      | .405        | 142       | .33      | 0        |
| Day1   | .62       | 170       | 5.2       | .408        | 142       | .32      | .02      |
| Day7   | .55       | 162       | 5.24      | .394        | 137       | .4       | .01      |
| Day15  | .91       | 132       | 5.94      | .415        | 147       | .04      | .02      |
| Day16  | .937      | 110       | 6.97      | .401        | 139       | .027     | .022     |
| Day17  | .9        | 101       | 4.98      | .405        | 145       | .03      | .04      |
| Day21  | .53       | 136       | 6.44      | .358        | 126       | .22      | .18      |
| Day24  | .43       | 202       | 6.66      | .323        | 111       | .27      | .23      |
| Day28  | .49       | 249       | 5.33      | .329        | 111       | .39      | .07      |
| Day42  | .51       | 214       | 4.77      | .38         | 128       | .4       | .04      |

AI443117-31-327 Labs in US Units

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT  | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L  | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 338 | - 40 | - 49 | - 1.2 | - .4  | - 45 |
| Day-29 | 289   | 44   | 24   | .7    | .2    | 37   |

|        |     |    |    |    |    |    |
|--------|-----|----|----|----|----|----|
| Day-21 | 279 | 65 | 29 | .5 | .2 | 66 |
| Day1   | 293 | 68 | 36 | .6 | .2 | 74 |
| Day7   | 272 | 28 | 30 | .7 | .2 | 28 |
| Day15  | 294 | 34 | 25 | .8 | .3 | 24 |
| Day16  | 225 | 28 | 25 | .8 | .3 | 26 |
| Day17  | 237 | 24 | 53 | .9 | .5 | 29 |
| Day21  | 421 | 19 | 85 | 1  | .7 | 26 |
| Day24  | 386 | 18 | 74 | .6 | .4 | 19 |
| Day28  | 313 | 20 | 62 | .7 | NA | 21 |
| Day42  | 342 | 20 | 40 | .5 | .2 | 11 |

#### Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | Fraction |
| Range  | - 1.13   |
| Day-29 | 1.07     |
| Day-21 | 1.11     |
| Day1   | 1.1      |
| Day7   | 1.09     |
| Day15  | 1.14     |
| Day16  | 1.4      |
| Day17  | 1.37     |
| Day21  | 1.25     |
| Day24  | 1.25     |
| Day42  | 1.09     |

#### Blood chemistry

| ALB    |           |
|--------|-----------|
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.7 - 5.5 |
| Day-29 | 4.2       |
| Day-21 | 3.9       |
| Day1   | 4.1       |
| Day7   | 3.9       |
| Day15  | 3.8       |

|       |     |
|-------|-----|
| Day16 | 3.1 |
| Day17 | 3.1 |
| Day21 | 2.5 |
| Day24 | 2.7 |
| Day28 | 2.9 |
| Day42 | 3.9 |

CBC

|        | PMNB    | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB          | LYMPH   | EOS   |
|--------|---------|----------------------|-----------------------|-------------|-------------|---------|-------|
| Units  | %       | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL        | %       | %     |
| Range  | 27 - 91 | 140 - 379            | 3.5 - 9.7             | 34.3 - 45.2 | 11.2 - 15.2 | 18 - 50 | 0 - 7 |
| Day-29 | 53      | 159                  | 4.14                  | 41.7        | 14.6        | 40      | 1     |
| Day-21 | 61      | 158                  | 4.77                  | 40.5        | 14.2        | 33      | 0     |
| Day1   | 62      | 170                  | 5.2                   | 40.8        | 14.2        | 32      | 2     |
| Day7   | 55      | 162                  | 5.24                  | 39.4        | 13.7        | 40      | 1     |
| Day15  | 91      | 132                  | 5.94                  | 41.5        | 14.7        | 4       | 2     |
| Day16  | 93.7    | 110                  | 6.97                  | 40.1        | 13.9        | 2.7     | 2.2   |
| Day17  | 90      | 101                  | 4.98                  | 40.5        | 14.5        | 3       | 4     |
| Day21  | 53      | 136                  | 6.44                  | 35.8        | 12.6        | 22      | 18    |
| Day24  | 43      | 202                  | 6.66                  | 32.3        | 11.1        | 27      | 23    |
| Day28  | 49      | 249                  | 5.33                  | 32.9        | 11.1        | 39      | 7     |
| Day42  | 51      | 214                  | 4.77                  | 38          | 12.8        | 40      | 4     |

**Subject Identifier:** AI443117-5-290

**Protocol:** AI443117

**Event:** アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 43); アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 43); 高ビリルビン血症 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 43); プロトロンビン量減少 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 43)

\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* TBILI GRADE 3 OR 4 : GRADE 4 DAY(43) to DAY(93);  
\*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* ALT GRADE 3 OR 4 ELEVATIONS: ALT GRADE 4 DAY(43) to DAY(45) ALT GRADE 3 DAY(45) to DAY(49); \*OTHER SIGNIFICANT MEDICAL EVENT\* PDILI: ALT 492 (U/L) BASELINE 53 (U/L) ULN 42 (U/L) DAY(43) -- TBILI 203.5 (μmol/L) ULN 18.8 DAY(43)

|                                                           |                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                              |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                           |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 77 YEARS

**Gender:** MALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: CATARACT, GLAUCOMA(GRADE2); GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY, ATROPHIC GASTRITIS, CHOLECYSTOLITHIASIS; RENAL: HYPER URICEMIA

**Prior and Concomitant Medication(s):** BRIMONIDINE; CYANOCOBALAMIN; DORZOLAMIDE; HYALURONATE; KALLIDINOGENASE; TIML/TRAVO; REBAMIPIDE; GLUC/NACL/POTAS/SODLAC; GLYCYRRHIZIC ACID; URSODEOXYCHOLIC ACID; PREDNISOLONE; ESOMEPRAZOLE; ISOSORBIDE DINITRATE; LACTULOSE; ELECTROLYTE SOLUTION; CALCIUM; CHLORPHENIRAMINE; INSULIN; ACETAMINOPHEN; POTASSIUM; VITAMIN K; CEFTRIAXONE; POTASSIUM ASPARTATE; SPIRONOLACTONE; POTASSIUM CANRENOATE; HEPARINOID; ASCORBIC ACID; NACL/POTAS/SODLAC; PYRIDOXINE; RIBOFLAVIN; THIAMINE; URSODEOXYCHOLIC ACID

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-5-290 は 77 歳の男性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。ベースライン（Day 1）の臨床検査値は HCV RNA 12030079 IU/mL、総ビリルビン 17.1 μmol/L（Grade 0、基準値：NA～18.8 μmol/L）、直接ビリルビン 3.4 μmol/L（基準値：NA～3.4 μmol/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）543 U/L（Grade 1、基準値：NA～350 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）53 U/L（Grade 1、基準値：NA～42 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）52 U/L（Grade 1、基準値：NA～33 U/L）、国際標準化比（INR）1.06（Grade 0、基準値：NA～1.2）、アルブミン（ALB）39 g/L（Grade 0、基準値：39～52 U/L）、血小板数  $79 \times 10^9$  c/L（Grade 2、基準値：141～327  $\times 10^9$  c/L）であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回 及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 41、被験者は倦怠感及び食欲減退（いずれも Grade 1）を訴えたが、治療は行われなかった。

Day 43、臨床検査の結果は ALP 694 U/L（Grade 1）、ALT 492 U/L（Grade 4）、AST 508 U/L（Grade 4）、総ビリルビン 203.5 μmol/L（Grade 4）、直接ビリルビン 145.4 μmol/L、INR 1.29（Grade 1）及び ALB 34 g/L（Grade 1）であった。重篤な有害事象の ALT 増加、AST 増加及び高ビリルビン血症（いずれ

も Grade 4) 並びに非重篤の有害事象の Grade 3 のプロトロンビン量減少 (プロトロンビン時間比、Day 43 : 58.1%、ベースライン値 : 未報告、基準値 : 75~NA%) が報告された。被験者は薬物性肝障害の可能性に関する臨床検査値基準に該当した。さらに、被験者は同日 (Day 43) に下痢及び筋力低下 (いずれも Grade 1) を訴えた。同日 (Day 43)、被験者は入院し<sup>20</sup>、グルコース/塩化ナトリウム/カリウム/乳酸ナトリウムの投与を開始した。ALT 増加、AST 増加、高ビリルビン血症及びプロトロンビン量減少の事象のため治験薬投与は中止され、DCV/ASV/BCV 配合錠及び DCV プラセボ錠 + ASV プラセボカプセルの最終投与日は Day 42 であった。同日 (Day 43)、下痢は回復した。

Day 44、磁気共鳴胆道膵管撮影の結果、胆嚢結石及び胆嚢浮腫が認められた。

Day 45、総ビリルビン及び直接ビリルビンが再び増加し、それぞれ 258.2  $\mu\text{mol/L}$  (Grade 4) 及び 184.7  $\mu\text{mol/L}$  であった。同日 (Day 45)、臨床検査の結果は ALP 558 U/L (Grade 1)、ALT 395 U/L (Grade 3) 及び AST 390 U/L (Grade 4) であった。同日 (Day 45)、腹部超音波検査にて肝嚢胞、胆嚢結石、胆嚢壁肥厚、軽度総胆管拡張症、腹水、大動脈周囲及び腹部リンパ節腫大並びに胃壁肥厚が認められた。Day 45、グリチルリチン酸及びウルソデオキシコール酸の投与が開始された。

Day 46、臨床検査の結果は ALP 422 U/L (Grade 0)、ALT 260 U/L (Grade 3)、AST 200 U/L (Grade 3)、総ビリルビン 251.4  $\mu\text{mol/L}$  (Grade 4) 及びプロトロンビン時間 31 秒 (NA~12.5 秒) であった。直接ビリルビンは増加し、189.8  $\mu\text{mol/L}$  であった。同日 (Day 46)、プレドニゾン及びエソメプラーゾールの投与が開始された。

Day 47、臨床検査の結果は ALP 391 U/L (Grade 0)、ALT 214 U/L (Grade 3) 及び AST 117 U/L (Grade 2) であった。総ビリルビンは増加し、271.9  $\mu\text{mol/L}$  (Grade 4) であった。

Day 49、臨床検査の結果は ALP 354 U/L (Grade 0)、ALT 126 U/L (Grade 2)、AST 43 U/L (Grade 1) 及び総ビリルビン 254.8  $\mu\text{mol/L}$  (Grade 4) であった。直接ビリルビン (189.8  $\mu\text{mol/L}$ ) に変動はなかった。

Day 51 までグリチルリチン酸の投与が継続された。

Day 52、臨床検査の結果は血清中アンモニア濃度 56  $\mu\text{mol/L}$  (ベースライン値 : 未報告、基準値 : 4~30  $\mu\text{mol/L}$ ) で、非重篤の有害事象の Grade 1 のアンモニア増加が報告された。Day 52~53 に血漿吸着療法 (ビリルビン吸着療法) が行われ、Day 54~55 に新鮮凍結人血漿が投与された。Day 56、血漿交換療法が開始された。

Day 57、ALT (31 U/L) 及び AST (29 U/L) が正常化し、食欲減退の事象は回復した。同日 (Day 57)、腹部コンピュータ断層撮影法 (CT) にて少量の腹水、右胸水、胆嚢結石及び胆嚢壁肥厚が認められた。Day 57 までグルコース/塩化ナトリウム/カリウム/乳酸ナトリウムの投与が継続された。

Day 60、臨床検査の結果は血小板数  $48 \times 10^9 \text{ c/L}$  (Grade 3) であり、非重篤の有害事象の Grade 3 の血小板減少症が報告された。血漿交換療法は Day 60 まで継続された。Day 63~64 まで新鮮凍結人血漿が投与され、Day 65 及び Day 67 に血漿交換療法が行われた。Day 66、ビタミン K の投与が開始された。Day 68~75 に新鮮凍結人血漿が投与された。

Day 74、臨床検査の結果は総ビリルビン 183  $\mu\text{mol/L}$  (Grade 4)、直接ビリルビン 121.4  $\mu\text{mol/L}$ 、血小板数  $43 \times 10^9 \text{ c/L}$  (Grade 3)、プロトロンビン時間比 36.4% 及び血清中アンモニア濃度 64  $\mu\text{mol/L}$  であった。

Day 77、2 回目の腹部 CT にて脾腫、肝嚢胞、胆嚢結石症、腹水及び胸水 (右側) を伴う肝硬変が認められた。Day 77、新鮮凍結人血漿の投与が開始された。Day 79 までプレドニゾンの投与が継続された。Day 88 まで新鮮凍結人血漿の投与が継続された。

Day 91、リハビリテーション療法のため被験者は転院した。

Day 93、総ビリルビン (90.6  $\mu\text{mol/L}$ 、Grade 3) 及び直接ビリルビン (42.8  $\mu\text{mol/L}$ ) の増加が引き続き認められた。

Day 106、腹部核磁気共鳴画像法 (MRI) にて肝動脈門脈シャント、門脈圧亢進症を伴う肝硬変、肝嚢胞、腹水及び胸水が認められた。

Day 108、フィブロスキャン及び超音波検査の結果、弾性値は 48.8 kpa で、肝嚢胞、胆嚢結石症、腎嚢胞、右腎石灰化、腎結石及び大動脈石灰化が認められた。

Day 112、血清中アンモニア濃度 (28 µmol/L) は正常であった。Day 113 までビタミン K の投与が継続された。同日 (Day 113)、アンモニア増加の事象は回復した。

Day 131、倦怠感の事象は回復し、被験者は退院した<sup>20</sup>。

Day 148、ALP (721 U/L、Grade 1)、総ビリルビン (29.1 µmol/L、Grade 2) 及び直接ビリルビン (5.1 µmol/L) の増加が引き続き認められ、血小板数 ( $109 \times 10^9$  c/L) は Grade 1 に改善した。同日 (Day 148)、血小板減少症は回復した。

Day 184、2 回目の MRI にて肝動脈門脈シャント、門脈圧亢進症を伴う肝硬変、肝嚢胞及び腹水が認められた。右胸水は消失したが、それ以外に重要な変化は認められなかった。

Day 218、ALT 増加 (13 U/L、Grade 0)、AST 増加 (24 U/L、Grade 0)、高ビリルビン血症 (総ビリルビン: 22.2 µmol/L、Grade 1)、筋力低下、プロトロンビン量減少 (0.72) は回復した。なお、ウルソデオキシコール酸及びエソメプラゾールの投与はデータベース固定時点で継続中であった。

被験者は SVR 12 及び SVR 24 を達成した。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、ALT 増加、AST 増加、高ビリルビン血症、プロトロンビン量減少、倦怠感、食欲減退、筋力低下及びアンモニア増加の事象は治験薬投与と関連ありと判断し、下痢及び血小板減少症は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報:

治験責任医師等の因果関係の評価: 高ビリルビン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は DCV/ASV/BCV 配合錠と関連あり。薬物性肝障害の可能性及び肝性脳症については、因果関係の評価未実施<sup>20</sup>。

BMS の因果関係の評価: 高ビリルビン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、薬物性肝障害の可能性及び肝性脳症は DCV/ASV/BCV 配合錠と関連あるかもしれない<sup>20</sup>。

#### AI443117-5-290 Labs in SI Units

##### LFT

|        | ALP   | AST  | GGT   | TBILI  | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|-------|--------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L   | umol/L | umol/L | U/L  |
| Range  | - 350 | - 33 | - 109 | - 18.8 | - 3.4  | - 42 |
| Day-35 | 561   | 76   | 61    | 20.5   | 5.1    | 76   |
| Day1   | 543   | 52   | 47    | 17.1   | 3.4    | 53   |
| Day8   | 538   | 28   | 41    | 20.5   | 3.4    | 27   |
| Day15  | 436   | 21   | 38    | 23.9   | 3.4    | 16   |
| Day22  | 481   | 25   | 44    | 18.8   | 3.4    | 23   |
| Day29  | 508   | 30   | 43    | 20.5   | 3.4    | 25   |
| Day43  | 694   | 508  | 60    | 203.5  | 145.4  | 492  |
| Day45  | 558   | 390  | 62    | 258.2  | 184.7  | 395  |
| Day46  | 422   | 200  | 54    | 251.4  | 189.8  | 260  |
| Day47  | 391   | 117  | 60    | 271.9  | NULL   | 214  |
| Day49  | 354   | 43   | 59    | 254.8  | 189.8  | 126  |
| Day50  | 372   | 38   | 64    | 263.3  | 201.8  | 107  |

|        |     |    |    |       |       |    |
|--------|-----|----|----|-------|-------|----|
| Day51  | 482 | 33 | 70 | 285.6 | 206.9 | 94 |
| Day52  | 560 | 31 | 67 | 265.1 | 189.8 | 75 |
| Day53  | 530 | 27 | 60 | 236   | 165.9 | 60 |
| Day54  | 539 | 30 | 62 | 254.8 | NULL  | 58 |
| Day55  | 530 | 31 | 66 | 304.4 | NULL  | 52 |
| Day56  | 477 | 30 | 64 | 312.9 | 225.7 | 48 |
| Day57  | 457 | 29 | 40 | 254.8 | 186.4 | 31 |
| Day58  | 381 | 32 | 48 | 234.3 | 171   | 30 |
| Day59  | 312 | 31 | 39 | 186.4 | 126.5 | 29 |
| Day60  | 308 | 33 | 44 | 165.9 | 114.6 | 28 |
| Day61  | 301 | 33 | 54 | 153.9 | NULL  | 30 |
| Day62  | 342 | 33 | 55 | 164.2 | NULL  | 32 |
| Day63  | 406 | 32 | 58 | 172.7 | 119.7 | 34 |
| Day64  | 423 | 34 | 59 | 186.4 | 128.3 | 36 |
| Day65  | 467 | 33 | 58 | 179.6 | 124.8 | 34 |
| Day66  | 393 | 30 | 39 | 153.9 | 99.2  | 24 |
| Day67  | 488 | 33 | 47 | 188.1 | 130   | 30 |
| Day68  | 372 | 28 | 34 | 145.4 | NULL  | 23 |
| Day70  | 481 | 29 | 47 | 172.7 | NULL  | 28 |
| Day71  | 416 | 30 | 46 | 160.7 | 104.3 | 27 |
| Day72  | 491 | 31 | 55 | 174.4 | 112.9 | 28 |
| Day73  | 398 | 30 | 57 | 177.8 | 112.9 | 26 |
| Day74  | 349 | 32 | 59 | 183   | 121.4 | 26 |
| Day75  | 365 | 29 | 67 | 167.6 | NULL  | 23 |
| Day77  | 406 | 34 | 97 | 171   | 104.3 | 26 |
| Day79  | 397 | 28 | 81 | 141.9 | 82.1  | 22 |
| Day81  | 343 | 28 | 66 | 150.5 | 88.9  | 19 |
| Day84  | 354 | 25 | 51 | 130   | 73.5  | 17 |
| Day86  | 359 | 25 | 58 | 119.7 | 61.6  | 15 |
| Day88  | 348 | 28 | 57 | 119.7 | 61.6  | 16 |
| Day91  | 371 | 29 | 55 | 104.3 | 51.3  | 14 |
| Day93  | 367 | 26 | 47 | 90.6  | 42.8  | 12 |
| Day95  | 316 | 24 | 44 | 97.5  | 42.8  | 11 |
| Day98  | 416 | 26 | 41 | 87.2  | NULL  | 11 |
| Day100 | 412 | 28 | 39 | 80.4  | 35.9  | 12 |



|        |     |    |    |      |      |    |
|--------|-----|----|----|------|------|----|
| Day102 | 389 | 32 | 39 | 88.9 | 34.2 | 13 |
| Day105 | 420 | 34 | 37 | 80.4 | 32.5 | 14 |
| Day108 | 357 | 32 | 34 | 78.7 | 27.4 | 14 |
| Day112 | 313 | 40 | 31 | 70.1 | 22.2 | 17 |
| Day115 | 422 | 39 | 29 | 65   | 20.5 | 19 |
| Day119 | 689 | 27 | 26 | 46.2 | NULL | 14 |
| Day122 | 749 | 30 | 28 | 53   | 13.7 | 15 |
| Day126 | 825 | 27 | 26 | 42.8 | 10.3 | 13 |
| Day129 | 600 | 23 | 25 | 44.5 | 12   | 11 |
| Day148 | 721 | 22 | 22 | 29.1 | 5.1  | 9  |
| Day218 | 539 | 24 | 22 | 22.2 | 3.4  | 13 |

Coagulation

|        |           |
|--------|-----------|
| INR    |           |
| Units  | Fraction  |
| Range  | - 1.2     |
| Day-35 | 1.2       |
| Day1   | 1.06      |
| Day8   | 1.07      |
| Day15  | 1.1       |
| Day22  | 1.13      |
| Day29  | 1.1       |
| Day43  | 1.29      |
| Day45  | 1.37      |
| Day46  | 2.89, 1.4 |
| Day47  | 1.46      |
| Day49  | 1.38      |
| Day50  | 1.42      |
| Day51  | 1.47      |
| Day52  | 1.45      |
| Day53  | 1.68      |
| Day54  | 1.9       |
| Day55  | 1.5       |
| Day56  | 1.43      |
| Day57  | 1.25      |

|        |      |
|--------|------|
| Day58  | 1.2  |
| Day59  | 1.13 |
| Day60  | 1.23 |
| Day61  | 1.26 |
| Day62  | 1.34 |
| Day63  | 1.33 |
| Day64  | 1.46 |
| Day65  | 1.46 |
| Day66  | 1.36 |
| Day67  | 1.45 |
| Day70  | 1.48 |
| Day71  | 1.5  |
| Day72  | 1.49 |
| Day73  | 1.66 |
| Day74  | 1.69 |
| Day75  | 1.66 |
| Day77  | 1.54 |
| Day79  | 1.58 |
| Day81  | 1.66 |
| Day84  | 1.67 |
| Day86  | 1.53 |
| Day88  | 1.43 |
| Day91  | 1.48 |
| Day93  | 1.42 |
| Day95  | 1.43 |
| Day98  | 1.33 |
| Day100 | 1.35 |
| Day102 | 1.33 |
| Day105 | 1.29 |
| Day108 | 1.18 |
| Day112 | 1.27 |
| Day115 | 1.29 |
| Day119 | 1.27 |
| Day122 | 1.22 |
| Day126 | 1.2  |

|                 |         |
|-----------------|---------|
| Day129          | 1.2     |
| Blood chemistry |         |
|                 | ALB     |
| Units           | g/L     |
| Range           | 39 - 52 |
| Day-35          | 40      |
| Day1            | 39      |
| Day8            | 38      |
| Day15           | 38      |
| Day22           | 37      |
| Day29           | 39      |
| Day43           | 34      |
| Day45           | 33      |
| Day46           | 27      |
| Day47           | 28      |
| Day49           | 26      |
| Day50           | 27      |
| Day51           | 28      |
| Day52           | 26      |
| Day53           | 24      |
| Day54           | 25      |
| Day55           | 26      |
| Day56           | 26      |
| Day57           | 28      |
| Day58           | 31      |
| Day59           | 31      |
| Day60           | 30      |
| Day61           | 32      |
| Day62           | 28      |
| Day63           | 28      |
| Day64           | 29      |
| Day65           | 28      |
| Day66           | 31      |
| Day67           | 31      |

|        |    |
|--------|----|
| Day68  | 32 |
| Day70  | 34 |
| Day71  | 32 |
| Day72  | 34 |
| Day73  | 33 |
| Day74  | 32 |
| Day75  | 31 |
| Day77  | 36 |
| Day79  | 33 |
| Day81  | 32 |
| Day84  | 33 |
| Day86  | 35 |
| Day88  | 38 |
| Day91  | 37 |
| Day93  | 33 |
| Day95  | 34 |
| Day98  | 35 |
| Day100 | 33 |
| Day102 | 36 |
| Day105 | 35 |
| Day108 | 35 |
| Day112 | 34 |
| Day115 | 33 |
| Day119 | 32 |
| Day122 | 35 |
| Day126 | 32 |
| Day129 | 34 |
| Day148 | 33 |
| Day218 | 40 |

CBC

|        | PMNB        | PLAT      | WBC       | HCT         | HB        | LYMPH      | EOS         |
|--------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|-------------|
| Units  | fraction    | x10*9 c/L | x10*9 c/L | vol         | g/L       | fraction   | fraction    |
| Range  | .456 - .732 | 141 - 327 | 3.4 - 9.2 | .382 - .508 | 130 - 170 | .19 - .454 | .006 - .084 |
| Day-35 | .639        | 87        | 4.5       | .434        | 148       | .258       | .013        |

|       |      |     |     |      |     |      |      |
|-------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day1  | .689 | 79  | 4   | .426 | 147 | .212 | .008 |
| Day8  | .595 | 85  | 3.6 | .394 | 137 | .293 | .019 |
| Day15 | .742 | 72  | 4.2 | .399 | 136 | .143 | .031 |
| Day22 | .527 | 105 | 3.8 | .39  | 135 | .31  | .058 |
| Day29 | .65  | 107 | 5.5 | .413 | 140 | .2   | .053 |
| Day43 | .66  | 94  | 4.8 | .396 | 138 | .17  | .04  |
| Day45 | .527 | 104 | 4.8 | .374 | 132 | .304 | .048 |
| Day46 | .563 | 85  | 4.4 | .331 | 118 | .282 | .038 |
| Day47 | NULL | 98  | 5.7 | .331 | 120 | NULL | NULL |
| Day49 | .74  | 91  | 7.2 | .328 | 118 | .16  | 0    |
| Day50 | .84  | 92  | 7.3 | .334 | 123 | .1   | 0    |
| Day51 | .735 | 86  | 7.5 | .359 | 131 | .11  | 0    |
| Day52 | .78  | 81  | 6.9 | .34  | 125 | .145 | 0    |
| Day53 | .77  | 69  | 8.7 | .338 | 122 | .148 | .001 |
| Day54 | NULL | 57  | 8.8 | .356 | 130 | NULL | NULL |
| Day55 | NULL | 53  | 7.8 | .344 | 127 | NULL | NULL |
| Day56 | .788 | 53  | 7.7 | .319 | 117 | .145 | .003 |
| Day57 | .799 | 52  | 8.9 | .328 | 117 | .137 | .002 |
| Day58 | .775 | 55  | 9.9 | .345 | 122 | .168 | .004 |
| Day59 | .768 | 50  | 8   | .319 | 116 | .171 | .005 |
| Day60 | .76  | 48  | 7.9 | .312 | 109 | .155 | .01  |
| Day61 | NULL | 55  | 8.5 | .322 | 113 | NULL | NULL |
| Day62 | NULL | 53  | 7.2 | .305 | 108 | NULL | NULL |
| Day63 | .727 | 57  | 7.3 | .322 | 116 | .195 | .007 |
| Day64 | .712 | 54  | 6.8 | .33  | 116 | .21  | .007 |
| Day65 | .715 | 56  | 6.2 | .317 | 112 | .206 | .008 |
| Day66 | .683 | 57  | 6.4 | .327 | 114 | .245 | .009 |
| Day67 | .691 | 60  | 5.8 | .348 | 120 | .242 | .009 |
| Day68 | NULL | 53  | 5.2 | .343 | 121 | NULL | NULL |
| Day70 | NULL | 57  | 5.4 | .349 | 120 | NULL | NULL |
| Day71 | .634 | 53  | 4.6 | .329 | 114 | .264 | .02  |
| Day72 | .652 | 60  | 4.4 | .343 | 120 | .247 | .023 |
| Day73 | .658 | 50  | 3.6 | .311 | 110 | .232 | .017 |
| Day74 | .8   | 43  | 3.1 | .316 | 108 | .125 | .015 |
| Day75 | NULL | 47  | 3.7 | .316 | 111 | NULL | NULL |

|        |      |     |     |      |     |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| Day77  | .609 | 46  | 4.5 | .341 | 119 | .289 | .009 |
| Day79  | .55  | 55  | 3.4 | .327 | 114 | .317 | .012 |
| Day81  | .557 | 49  | 2.6 | .323 | 112 | .276 | .023 |
| Day84  | .571 | 58  | 3.3 | .308 | 108 | .27  | .012 |
| Day86  | .562 | 61  | 3.4 | .328 | 115 | .286 | .009 |
| Day88  | .607 | 67  | 3.7 | .35  | 121 | .268 | .008 |
| Day91  | .526 | 70  | 3.7 | .348 | 121 | .321 | .011 |
| Day93  | .502 | 68  | 3.2 | .33  | 115 | .326 | .016 |
| Day95  | .589 | 64  | 3.4 | .334 | 116 | .254 | .012 |
| Day98  | NULL | 65  | 3.1 | .332 | 117 | NULL | NULL |
| Day100 | .54  | 58  | 3.3 | .338 | 117 | .36  | .01  |
| Day102 | .56  | 61  | 3.8 | .345 | 123 | .305 | .015 |
| Day105 | .461 | 44  | 2.8 | .344 | 123 | .364 | .015 |
| Day108 | .491 | 41  | 2.9 | .337 | 124 | .344 | .021 |
| Day112 | .421 | 42  | 3.1 | .323 | 115 | .429 | .035 |
| Day115 | .454 | 40  | 3.1 | .296 | 108 | .406 | .022 |
| Day119 | NULL | 39  | 3.2 | .277 | 98  | NULL | NULL |
| Day122 | .451 | 48  | 3.6 | .298 | 106 | .415 | .028 |
| Day126 | .452 | 46  | 2.6 | .277 | 100 | .416 | .027 |
| Day129 | .48  | 53  | 3   | .27  | 96  | .325 | .06  |
| Day148 | .67  | 109 | 3.6 | .292 | 100 | .195 | .036 |

**AI443117-5-290 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT   | TBILI | DBILI | ALT  |
|--------|-------|------|-------|-------|-------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L   | mg/dL | mg/dL | U/L  |
| Range  | - 350 | - 33 | - 109 | - 1.1 | - .2  | - 42 |
| Day-35 | 561   | 76   | 61    | 1.2   | .3    | 76   |
| Day1   | 543   | 52   | 47    | 1     | .2    | 53   |
| Day8   | 538   | 28   | 41    | 1.2   | .2    | 27   |
| Day15  | 436   | 21   | 38    | 1.4   | .2    | 16   |
| Day22  | 481   | 25   | 44    | 1.1   | .2    | 23   |
| Day29  | 508   | 30   | 43    | 1.2   | .2    | 25   |
| Day43  | 694   | 508  | 60    | 11.9  | 8.5   | 492  |
| Day45  | 558   | 390  | 62    | 15.1  | 10.8  | 395  |

|       |     |     |    |      |      |     |
|-------|-----|-----|----|------|------|-----|
| Day46 | 422 | 200 | 54 | 14.7 | 11.1 | 260 |
| Day47 | 391 | 117 | 60 | 15.9 | NULL | 214 |
| Day49 | 354 | 43  | 59 | 14.9 | 11.1 | 126 |
| Day50 | 372 | 38  | 64 | 15.4 | 11.8 | 107 |
| Day51 | 482 | 33  | 70 | 16.7 | 12.1 | 94  |
| Day52 | 560 | 31  | 67 | 15.5 | 11.1 | 75  |
| Day53 | 530 | 27  | 60 | 13.8 | 9.7  | 60  |
| Day54 | 539 | 30  | 62 | 14.9 | NULL | 58  |
| Day55 | 530 | 31  | 66 | 17.8 | NULL | 52  |
| Day56 | 477 | 30  | 64 | 18.3 | 13.2 | 48  |
| Day57 | 457 | 29  | 40 | 14.9 | 10.9 | 31  |
| Day58 | 381 | 32  | 48 | 13.7 | 10   | 30  |
| Day59 | 312 | 31  | 39 | 10.9 | 7.4  | 29  |
| Day60 | 308 | 33  | 44 | 9.7  | 6.7  | 28  |
| Day61 | 301 | 33  | 54 | 9    | NULL | 30  |
| Day62 | 342 | 33  | 55 | 9.6  | NULL | 32  |
| Day63 | 406 | 32  | 58 | 10.1 | 7    | 34  |
| Day64 | 423 | 34  | 59 | 10.9 | 7.5  | 36  |
| Day65 | 467 | 33  | 58 | 10.5 | 7.3  | 34  |
| Day66 | 393 | 30  | 39 | 9    | 5.8  | 24  |
| Day67 | 488 | 33  | 47 | 11   | 7.6  | 30  |
| Day68 | 372 | 28  | 34 | 8.5  | NULL | 23  |
| Day70 | 481 | 29  | 47 | 10.1 | NULL | 28  |
| Day71 | 416 | 30  | 46 | 9.4  | 6.1  | 27  |
| Day72 | 491 | 31  | 55 | 10.2 | 6.6  | 28  |
| Day73 | 398 | 30  | 57 | 10.4 | 6.6  | 26  |
| Day74 | 349 | 32  | 59 | 10.7 | 7.1  | 26  |
| Day75 | 365 | 29  | 67 | 9.8  | NULL | 23  |
| Day77 | 406 | 34  | 97 | 10   | 6.1  | 26  |
| Day79 | 397 | 28  | 81 | 8.3  | 4.8  | 22  |
| Day81 | 343 | 28  | 66 | 8.8  | 5.2  | 19  |
| Day84 | 354 | 25  | 51 | 7.6  | 4.3  | 17  |
| Day86 | 359 | 25  | 58 | 7    | 3.6  | 15  |
| Day88 | 348 | 28  | 57 | 7    | 3.6  | 16  |
| Day91 | 371 | 29  | 55 | 6.1  | 3    | 14  |

|        |     |    |    |     |      |    |
|--------|-----|----|----|-----|------|----|
| Day93  | 367 | 26 | 47 | 5.3 | 2.5  | 12 |
| Day95  | 316 | 24 | 44 | 5.7 | 2.5  | 11 |
| Day98  | 416 | 26 | 41 | 5.1 | NULL | 11 |
| Day100 | 412 | 28 | 39 | 4.7 | 2.1  | 12 |
| Day102 | 389 | 32 | 39 | 5.2 | 2    | 13 |
| Day105 | 420 | 34 | 37 | 4.7 | 1.9  | 14 |
| Day108 | 357 | 32 | 34 | 4.6 | 1.6  | 14 |
| Day112 | 313 | 40 | 31 | 4.1 | 1.3  | 17 |
| Day115 | 422 | 39 | 29 | 3.8 | 1.2  | 19 |
| Day119 | 689 | 27 | 26 | 2.7 | NULL | 14 |
| Day122 | 749 | 30 | 28 | 3.1 | .8   | 15 |
| Day126 | 825 | 27 | 26 | 2.5 | .6   | 13 |
| Day129 | 600 | 23 | 25 | 2.6 | .7   | 11 |
| Day148 | 721 | 22 | 22 | 1.7 | .3   | 9  |
| Day218 | 539 | 24 | 22 | 1.3 | .2   | 13 |

Coagulation

|        |           |
|--------|-----------|
| INR    |           |
| Units  | Fraction  |
| Range  | - 1.2     |
| Day-35 | 1.2       |
| Day1   | 1.06      |
| Day8   | 1.07      |
| Day15  | 1.1       |
| Day22  | 1.13      |
| Day29  | 1.1       |
| Day43  | 1.29      |
| Day45  | 1.37      |
| Day46  | 2.89, 1.4 |
| Day47  | 1.46      |
| Day49  | 1.38      |
| Day50  | 1.42      |
| Day51  | 1.47      |
| Day52  | 1.45      |
| Day53  | 1.68      |



|        |      |
|--------|------|
| Day54  | 1.9  |
| Day55  | 1.5  |
| Day56  | 1.43 |
| Day57  | 1.25 |
| Day58  | 1.2  |
| Day59  | 1.13 |
| Day60  | 1.23 |
| Day61  | 1.26 |
| Day62  | 1.34 |
| Day63  | 1.33 |
| Day64  | 1.46 |
| Day65  | 1.46 |
| Day66  | 1.36 |
| Day67  | 1.45 |
| Day70  | 1.48 |
| Day71  | 1.5  |
| Day72  | 1.49 |
| Day73  | 1.66 |
| Day74  | 1.69 |
| Day75  | 1.66 |
| Day77  | 1.54 |
| Day79  | 1.58 |
| Day81  | 1.66 |
| Day84  | 1.67 |
| Day86  | 1.53 |
| Day88  | 1.43 |
| Day91  | 1.48 |
| Day93  | 1.42 |
| Day95  | 1.43 |
| Day98  | 1.33 |
| Day100 | 1.35 |
| Day102 | 1.33 |
| Day105 | 1.29 |
| Day108 | 1.18 |
| Day112 | 1.27 |

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| Day115          | 1.29      |
| Day119          | 1.27      |
| Day122          | 1.22      |
| Day126          | 1.2       |
| Day129          | 1.2       |
| Blood chemistry |           |
|                 | ALB       |
| Units           | g/dL      |
| Range           | 3.9 - 5.2 |
| Day-35          | 4         |
| Day1            | 3.9       |
| Day8            | 3.8       |
| Day15           | 3.8       |
| Day22           | 3.7       |
| Day29           | 3.9       |
| Day43           | 3.4       |
| Day45           | 3.3       |
| Day46           | 2.7       |
| Day47           | 2.8       |
| Day49           | 2.6       |
| Day50           | 2.7       |
| Day51           | 2.8       |
| Day52           | 2.6       |
| Day53           | 2.4       |
| Day54           | 2.5       |
| Day55           | 2.6       |
| Day56           | 2.6       |
| Day57           | 2.8       |
| Day58           | 3.1       |
| Day59           | 3.1       |
| Day60           | 3         |
| Day61           | 3.2       |
| Day62           | 2.8       |
| Day63           | 2.8       |

|        |     |
|--------|-----|
| Day64  | 2.9 |
| Day65  | 2.8 |
| Day66  | 3.1 |
| Day67  | 3.1 |
| Day68  | 3.2 |
| Day70  | 3.4 |
| Day71  | 3.2 |
| Day72  | 3.4 |
| Day73  | 3.3 |
| Day74  | 3.2 |
| Day75  | 3.1 |
| Day77  | 3.6 |
| Day79  | 3.3 |
| Day81  | 3.2 |
| Day84  | 3.3 |
| Day86  | 3.5 |
| Day88  | 3.8 |
| Day91  | 3.7 |
| Day93  | 3.3 |
| Day95  | 3.4 |
| Day98  | 3.5 |
| Day100 | 3.3 |
| Day102 | 3.6 |
| Day105 | 3.5 |
| Day108 | 3.5 |
| Day112 | 3.4 |
| Day115 | 3.3 |
| Day119 | 3.2 |
| Day122 | 3.5 |
| Day126 | 3.2 |
| Day129 | 3.4 |
| Day148 | 3.3 |
| Day218 | 4   |

CBC

|        | PMNB        | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB      | LYMPH     | EOS      |
|--------|-------------|----------------------|-----------------------|-------------|---------|-----------|----------|
| Units  | %           | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL    | %         | %        |
| Range  | 45.6 - 73.2 | 141 - 327            | 3.4 - 9.2             | 38.2 - 50.8 | 13 - 17 | 19 - 45.4 | .6 - 8.4 |
| Day-35 | 63.9        | 87                   | 4.5                   | 43.4        | 14.8    | 25.8      | 1.3      |
| Day1   | 68.9        | 79                   | 4                     | 42.6        | 14.7    | 21.2      | .8       |
| Day8   | 59.5        | 85                   | 3.6                   | 39.4        | 13.7    | 29.3      | 1.9      |
| Day15  | 74.2        | 72                   | 4.2                   | 39.9        | 13.6    | 14.3      | 3.1      |
| Day22  | 52.7        | 105                  | 3.8                   | 39          | 13.5    | 31        | 5.8      |
| Day29  | 65          | 107                  | 5.5                   | 41.3        | 14      | 20        | 5.3      |
| Day43  | 66          | 94                   | 4.8                   | 39.6        | 13.8    | 17        | 4        |
| Day45  | 52.7        | 104                  | 4.8                   | 37.4        | 13.2    | 30.4      | 4.8      |
| Day46  | 56.3        | 85                   | 4.4                   | 33.1        | 11.8    | 28.2      | 3.8      |
| Day47  | NULL        | 98                   | 5.7                   | 33.1        | 12      | NULL      | NULL     |
| Day49  | 74          | 91                   | 7.2                   | 32.8        | 11.8    | 16        | 0        |
| Day50  | 84          | 92                   | 7.3                   | 33.4        | 12.3    | 10        | 0        |
| Day51  | 73.5        | 86                   | 7.5                   | 35.9        | 13.1    | 11        | 0        |
| Day52  | 78          | 81                   | 6.9                   | 34          | 12.5    | 14.5      | 0        |
| Day53  | 77          | 69                   | 8.7                   | 33.8        | 12.2    | 14.8      | .1       |
| Day54  | NULL        | 57                   | 8.8                   | 35.6        | 13      | NULL      | NULL     |
| Day55  | NULL        | 53                   | 7.8                   | 34.4        | 12.7    | NULL      | NULL     |
| Day56  | 78.8        | 53                   | 7.7                   | 31.9        | 11.7    | 14.5      | .3       |
| Day57  | 79.9        | 52                   | 8.9                   | 32.8        | 11.7    | 13.7      | .2       |
| Day58  | 77.5        | 55                   | 9.9                   | 34.5        | 12.2    | 16.8      | .4       |
| Day59  | 76.8        | 50                   | 8                     | 31.9        | 11.6    | 17.1      | .5       |
| Day60  | 76          | 48                   | 7.9                   | 31.2        | 10.9    | 15.5      | 1        |
| Day61  | NULL        | 55                   | 8.5                   | 32.2        | 11.3    | NULL      | NULL     |
| Day62  | NULL        | 53                   | 7.2                   | 30.5        | 10.8    | NULL      | NULL     |
| Day63  | 72.7        | 57                   | 7.3                   | 32.2        | 11.6    | 19.5      | .7       |
| Day64  | 71.2        | 54                   | 6.8                   | 33          | 11.6    | 21        | .7       |
| Day65  | 71.5        | 56                   | 6.2                   | 31.7        | 11.2    | 20.6      | .8       |
| Day66  | 68.3        | 57                   | 6.4                   | 32.7        | 11.4    | 24.5      | .9       |
| Day67  | 69.1        | 60                   | 5.8                   | 34.8        | 12      | 24.2      | .9       |
| Day68  | NULL        | 53                   | 5.2                   | 34.3        | 12.1    | NULL      | NULL     |
| Day70  | NULL        | 57                   | 5.4                   | 34.9        | 12      | NULL      | NULL     |

|        |      |     |     |      |      |      |      |
|--------|------|-----|-----|------|------|------|------|
| Day71  | 63.4 | 53  | 4.6 | 32.9 | 11.4 | 26.4 | 2    |
| Day72  | 65.2 | 60  | 4.4 | 34.3 | 12   | 24.7 | 2.3  |
| Day73  | 65.8 | 50  | 3.6 | 31.1 | 11   | 23.2 | 1.7  |
| Day74  | 80   | 43  | 3.1 | 31.6 | 10.8 | 12.5 | 1.5  |
| Day75  | NULL | 47  | 3.7 | 31.6 | 11.1 | NULL | NULL |
| Day77  | 60.9 | 46  | 4.5 | 34.1 | 11.9 | 28.9 | .9   |
| Day79  | 55   | 55  | 3.4 | 32.7 | 11.4 | 31.7 | 1.2  |
| Day81  | 55.7 | 49  | 2.6 | 32.3 | 11.2 | 27.6 | 2.3  |
| Day84  | 57.1 | 58  | 3.3 | 30.8 | 10.8 | 27   | 1.2  |
| Day86  | 56.2 | 61  | 3.4 | 32.8 | 11.5 | 28.6 | .9   |
| Day88  | 60.7 | 67  | 3.7 | 35   | 12.1 | 26.8 | .8   |
| Day91  | 52.6 | 70  | 3.7 | 34.8 | 12.1 | 32.1 | 1.1  |
| Day93  | 50.2 | 68  | 3.2 | 33   | 11.5 | 32.6 | 1.6  |
| Day95  | 58.9 | 64  | 3.4 | 33.4 | 11.6 | 25.4 | 1.2  |
| Day98  | NULL | 65  | 3.1 | 33.2 | 11.7 | NULL | NULL |
| Day100 | 54   | 58  | 3.3 | 33.8 | 11.7 | 36   | 1    |
| Day102 | 56   | 61  | 3.8 | 34.5 | 12.3 | 30.5 | 1.5  |
| Day105 | 46.1 | 44  | 2.8 | 34.4 | 12.3 | 36.4 | 1.5  |
| Day108 | 49.1 | 41  | 2.9 | 33.7 | 12.4 | 34.4 | 2.1  |
| Day112 | 42.1 | 42  | 3.1 | 32.3 | 11.5 | 42.9 | 3.5  |
| Day115 | 45.4 | 40  | 3.1 | 29.6 | 10.8 | 40.6 | 2.2  |
| Day119 | NULL | 39  | 3.2 | 27.7 | 9.8  | NULL | NULL |
| Day122 | 45.1 | 48  | 3.6 | 29.8 | 10.6 | 41.5 | 2.8  |
| Day126 | 45.2 | 46  | 2.6 | 27.7 | 10   | 41.6 | 2.7  |
| Day129 | 48   | 53  | 3   | 27   | 9.6  | 32.5 | 6    |
| Day148 | 67   | 109 | 3.6 | 29.2 | 10   | 19.5 | 3.6  |

**Subject Identifier:** AI443117-9-341

**Protocol:** AI443117

**Event:** C-反応性蛋白増加 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 43)

|                                                           |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reason(s) for Narrative:</b><br>(check all that apply) | <input type="checkbox"/> Death                                                                   |
|                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SAE (regardless of relationship to treatment)                |
|                                                           | <input type="checkbox"/> AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) |
|                                                           | <input type="checkbox"/> Other significant medical event                                         |

**Study Medication/Dose:** Double-blind DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg FDC tablet BID for 12 weeks; and DCV placebo tablet QD with ASV placebo capsules BID for 24 weeks

**Treatment Group:** Naive GT-1B DCV/ASV/BCV

**Age:** 46 YEARS

**Gender:** MALE

**Race:** JAPANESE

**Ethnicity:** JAPANESE

**Disease History:** CHRONIC HEPATITIS C VIRUS, GENOTYPE : 1B, CIRRHOSIS: Yes

**General Medical History:** CARDIOVASCULAR: CARDIAC FUNCTION FAILED, FALLOT TETRALOGY(4 YEARS OLD AND 10 YEARS OLD, SURGERY), HYPERTENSION; RESPIRATORY: PULMONARY SUPPURATION(20 YEARS OLD, LEFT LUNG RESECTION), PYOTHORAX(IN 2012); GASTROINTESTINAL: GASTRIC ULCER(TREATED IN 2003); RENAL: LEFT RENAL ANGIOMYOLIPOMA; ALCOHOL USE: SOCIAL DRINKER; TOBACCO USE: 10 CIGARETTES PER DAY, FROM 20 TO 39 YEARS OLD

**Prior and Concomitant Medication(s):** AZOSEMIDE; CANDESARTAN; CARVEDILOL; ALLOPURINOL; AMPI/SULBAC; ACETAMINOPHEN; DIPHENHYDRAMINE TOPICAL; MEROPENEM; FUROSEMIDE; SULTAMICILLIN

#### 臨床概要：

被験者 AI443117-9-341 は 46 歳の男性で、肝硬変を伴うジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者（未治療例）であった。関連する病歴として、心機能低下、ファロー四徴（4 歳及び 10 歳で手術）、高血圧及び肺化膿症（20 歳で左肺切除）があった。カンデサルタン及びカルベジロールの投与中であった。ベースライン（Day 1）の HCV RNA は 2600754 IU/mL であった。

Day 1、被験者はダクラタスビル（DCV）30 mg/アスナプレビル（ASV）200 mg/beclabuvir（BCV）75 mg 配合錠 1 日 2 回及び DCV プラセボ錠 1 日 1 回 + ASV プラセボカプセル 1 日 2 回の投与を開始した。

Day 22、非重篤の有害事象の Grade 1 の血中尿酸増加 [0.49 mmol/L、基準値：0.15～0.42 mmol/L、スクリーニング時のベースライン値（Day -24）：0.46 mmol/L（Grade 1）] が発現した。

Day 40、非重篤の有害事象の Grade 1 の異常感 [医師報告用語：違和感（背部及び左胸）] が発現した。

Day 42、非重篤の有害事象の Grade 1 の発熱（体温 37.8℃）が発現した<sup>21</sup>。

Day 43、臨床検査の結果は C-反応性蛋白（CRP）46 mg/L（ベースライン値：NA、基準値：0～3 mg/L）が発現した。同日（Day 43）、胸部単純コンピュータ断層撮影法（CT）の結果、左胸腔の背側に貯留液が認められ、血液培養の結果は陰性であった。被験者は重篤な有害事象の Grade 2 の C-反応性蛋白増加と診断され、入院した<sup>21</sup>。カンデサルタン及びカルベジロールの投与が継続された。同日（Day 43）、アンピシリン/スルバクタムの投与が開始された。Day 49、アセトアミノフェンの投与が開始された。治験薬投与に関する措置は取られなかった。

Day 44、尿酸値は基準値の範囲内（0.34 mmol/L）であり、その後の試験期間をとおして基準値の範囲内で推移した。

Day 50、発熱の事象は回復した。アセトアミノフェン及びアンピシリン/スルバクタムの投与はそれぞれ Day 50 及び Day 53 まで継続された。Day 54、メロペネムの投与が開始された。Day 55～56、氷嚢による冷却が実施された。

Day 57、異常感の事象は回復した。CRP は 2 mg/L に減少した。Day 60 までメロペネムの投与は継続され

た。

Day 61、被験者は退院した<sup>21</sup>。Day 61～65、スルタミシリンが投与された。

Day 71、C-反応性蛋白増加の事象は回復した（1 mg/L）。

被験者は治験を完了し、DCV/ASV/BCV 配合錠の最終投与を Day 84 に受け、DCV プラセボ及び ASV プラセボの最終投与を Day 165 に受けた。

被験者は SVR 12 を達成した。

データベース固定時点で、カンデサルタン及びカルベジロールの投与は継続中であった。

臨床データベースによると、治験責任医師等は、血中尿酸増加、発熱及び C-反応性蛋白増加の事象は治験薬投与と関連ありと判断し、異常感の事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CIOMS からの追加情報：

治験責任医師等の因果関係の評価：CRP 増加は盲検下での治験薬投与と関連あり<sup>21</sup>。

BMS の因果関係の評価：CRP 増加は盲検下での治験薬投与と関連なし<sup>21</sup>。

#### AI443117-9-341 Labs in SI Units

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT   | TBILI      | DBILI    | ALT  |
|--------|-------|------|-------|------------|----------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L   | umol/L     | umol/L   | U/L  |
| Range  | - 350 | - 33 | - 109 | - 18.8     | - 3.4    | - 42 |
| Day-24 | 173   | 24   | 88    | 23.9       | 3.4      | 23   |
| Day1   | 184   | 20   | 84    | 20.5       | 1.7      | 20   |
| Day9   | 196   | 20   | 69    | 29.1       | 3.4      | 15   |
| Day15  | 211   | 19   | 69    | 22.2       | 3.4      | 13   |
| Day22  | 204   | 19   | 62    | 25.7       | 3.4      | 13   |
| Day29  | 187   | 17   | 56    | 18.8       | 1.7      | 12   |
| Day43  | 223   | 16   | 54    | 37.6, 37.6 | 6.8, 6.8 | 12   |
| Day44  | 183   | 12   | 46    | 34.2, 34.2 | NA       | 9    |
| Day46  | 185   | 13   | 46    | 20.5       | 1.7      | 8    |
| Day57  | 186   | 14   | 45    | 17.1, 17.1 | 1.7      | 9    |
| Day61  | 206   | 17   | 45    | 17.1       | 1.7      | 12   |
| Day71  | 241   | 23   | 49    | 27.4       | 3.4      | 17   |
| Day78  | 240   | 24   | 52    | 22.2       | 3.4      | 19   |
| Day85  | 229   | 20   | 46    | 17.1       | 3.4      | 16   |
| Day114 | 240   | 22   | 59    | 18.8       | 3.4      | 17   |
| Day141 | 219   | 22   | 65    | 20.5       | 3.4      | 16   |
| Day166 | 262   | 19   | 64    | 20.5       | 3.4      | 12   |
| Day190 | 257   | 23   | 77    | 25.7       | 3.4      | 15   |

Coagulation

| INR    |          |
|--------|----------|
| Units  | Fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-24 | 1.08     |
| Day1   | 1.13     |
| Day9   | 1.05     |
| Day15  | 1.04     |
| Day22  | 1.11     |
| Day29  | 1.04     |
| Day43  | 1.11     |
| Day44  | 1.16     |
| Day57  | 1.15     |
| Day61  | 1.16     |
| Day71  | 1.08     |
| Day78  | 1.07     |
| Day85  | 1.1      |
| Day114 | 1.14     |
| Day141 | 1.15     |
| Day166 | 1.16     |
| Day190 | 2.89     |

Blood chemistry

| ALB    |         |
|--------|---------|
| Units  | g/L     |
| Range  | 39 - 52 |
| Day-24 | 44      |
| Day1   | 40      |
| Day9   | 42      |
| Day15  | 43      |
| Day22  | 45      |
| Day29  | 42      |
| Day43  | 44      |
| Day44  | 39      |
| Day46  | 37      |



|        |    |
|--------|----|
| Day57  | 36 |
| Day61  | 37 |
| Day71  | 45 |
| Day78  | 45 |
| Day85  | 42 |
| Day114 | 41 |
| Day141 | 44 |
| Day166 | 41 |
| Day190 | 44 |

CBC

|        | PMNB        | PLAT                 | WBC                  | HCT         | HB        | LYMPH      | EOS         |
|--------|-------------|----------------------|----------------------|-------------|-----------|------------|-------------|
| Units  | fraction    | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>9</sup> c/L | vol         | g/L       | fraction   | fraction    |
| Range  | .456 - .732 | 141 - 327            | 3.4 - 9.2            | .382 - .508 | 130 - 170 | .19 - .454 | .006 - .084 |
| Day-24 | .507        | 112                  | 3.7                  | .43         | 149       | .371       | .065        |
| Day1   | .509        | 82                   | 3.9                  | .39         | 135       | .364       | .057        |
| Day9   | .579        | 91                   | 3.8                  | .402        | 139       | .309       | .051        |
| Day15  | .562        | 116                  | 4.2                  | .418        | 144       | .318       | .06         |
| Day22  | .548        | 110                  | 4.3                  | .4          | 139       | .344       | .054        |
| Day29  | .598        | 101                  | 3.9                  | .389        | 135       | .274       | .067        |
| Day43  | .648        | 86                   | 5.2                  | .399        | 140       | .248       | .031        |
| Day44  | .62         | 102                  | 5                    | .373        | 128       | .269       | .038        |
| Day46  | .568        | 115                  | 4.7                  | .359        | 123       | .285       | .076        |
| Day57  | .453        | 137                  | 3.4                  | .342        | 117       | .379       | .097        |
| Day61  | .419        | 112                  | 3                    | .358        | 121       | .399       | .116        |
| Day71  | .519        | 114                  | 3.6                  | .414        | 143       | .339       | .078        |
| Day78  | .436        | 128                  | 3.9                  | .409        | 140       | .442       | .069        |
| Day85  | .526        | 107                  | 3.7                  | .399        | 135       | .313       | .093        |
| Day114 | .581        | 102                  | 3.7                  | .394        | 135       | .308       | .049        |
| Day141 | .497        | 108                  | 3.9                  | .416        | 139       | .381       | .06         |
| Day166 | .51         | 134                  | 4.2                  | .437        | 148       | .382       | .038        |
| Day190 | .608        | 98                   | 4.4                  | .422        | 142       | .305       | .023        |

**AI443117-9-341 Labs in US Units**

LFT

|        | ALP   | AST  | GGT   | TBILI    | DBILI  | ALT  |
|--------|-------|------|-------|----------|--------|------|
| Units  | U/L   | U/L  | U/L   | mg/dL    | mg/dL  | U/L  |
| Range  | - 350 | - 33 | - 109 | - 1.1    | - .2   | - 42 |
| Day-24 | 173   | 24   | 88    | 1.4      | .2     | 23   |
| Day1   | 184   | 20   | 84    | 1.2      | .1     | 20   |
| Day9   | 196   | 20   | 69    | 1.7      | .2     | 15   |
| Day15  | 211   | 19   | 69    | 1.3      | .2     | 13   |
| Day22  | 204   | 19   | 62    | 1.5      | .2     | 13   |
| Day29  | 187   | 17   | 56    | 1.1      | .1     | 12   |
| Day43  | 223   | 16   | 54    | 2.2, 2.2 | .4, .4 | 12   |
| Day44  | 183   | 12   | 46    | 2, 2     | NA     | 9    |
| Day46  | 185   | 13   | 46    | 1.2      | .1     | 8    |
| Day57  | 186   | 14   | 45    | 1, 1     | .1     | 9    |
| Day61  | 206   | 17   | 45    | 1        | .1     | 12   |
| Day71  | 241   | 23   | 49    | 1.6      | .2     | 17   |
| Day78  | 240   | 24   | 52    | 1.3      | .2     | 19   |
| Day85  | 229   | 20   | 46    | 1        | .2     | 16   |
| Day114 | 240   | 22   | 59    | 1.1      | .2     | 17   |
| Day141 | 219   | 22   | 65    | 1.2      | .2     | 16   |
| Day166 | 262   | 19   | 64    | 1.2      | .2     | 12   |
| Day190 | 257   | 23   | 77    | 1.5      | .2     | 15   |

Coagulation

|        | INR      |
|--------|----------|
| Units  | Fraction |
| Range  | - 1.15   |
| Day-24 | 1.08     |
| Day1   | 1.13     |
| Day9   | 1.05     |
| Day15  | 1.04     |
| Day22  | 1.11     |
| Day29  | 1.04     |
| Day43  | 1.11     |

|        |      |
|--------|------|
| Day44  | 1.16 |
| Day57  | 1.15 |
| Day61  | 1.16 |
| Day71  | 1.08 |
| Day78  | 1.07 |
| Day85  | 1.1  |
| Day114 | 1.14 |
| Day141 | 1.15 |
| Day166 | 1.16 |
| Day190 | 2.89 |

Blood chemistry

|        |           |
|--------|-----------|
|        | ALB       |
| Units  | g/dL      |
| Range  | 3.9 - 5.2 |
| Day-24 | 4.4       |
| Day1   | 4         |
| Day9   | 4.2       |
| Day15  | 4.3       |
| Day22  | 4.5       |
| Day29  | 4.2       |
| Day43  | 4.4       |
| Day44  | 3.9       |
| Day46  | 3.7       |
| Day57  | 3.6       |
| Day61  | 3.7       |
| Day71  | 4.5       |
| Day78  | 4.5       |
| Day85  | 4.2       |
| Day114 | 4.1       |
| Day141 | 4.4       |
| Day166 | 4.1       |
| Day190 | 4.4       |

CBC

|        | PMNB        | PLAT                 | WBC                   | HCT         | HB      | LYMPH     | EOS      |
|--------|-------------|----------------------|-----------------------|-------------|---------|-----------|----------|
| Units  | %           | x10 <sup>9</sup> c/L | x10 <sup>3</sup> c/uL | %           | g/dL    | %         | %        |
| Range  | 45.6 - 73.2 | 141 - 327            | 3.4 - 9.2             | 38.2 - 50.8 | 13 - 17 | 19 - 45.4 | .6 - 8.4 |
| Day-24 | 50.7        | 112                  | 3.7                   | 43          | 14.9    | 37.1      | 6.5      |
| Day1   | 50.9        | 82                   | 3.9                   | 39          | 13.5    | 36.4      | 5.7      |
| Day9   | 57.9        | 91                   | 3.8                   | 40.2        | 13.9    | 30.9      | 5.1      |
| Day15  | 56.2        | 116                  | 4.2                   | 41.8        | 14.4    | 31.8      | 6        |
| Day22  | 54.8        | 110                  | 4.3                   | 40          | 13.9    | 34.4      | 5.4      |
| Day29  | 59.8        | 101                  | 3.9                   | 38.9        | 13.5    | 27.4      | 6.7      |
| Day43  | 64.8        | 86                   | 5.2                   | 39.9        | 14      | 24.8      | 3.1      |
| Day44  | 62          | 102                  | 5                     | 37.3        | 12.8    | 26.9      | 3.8      |
| Day46  | 56.8        | 115                  | 4.7                   | 35.9        | 12.3    | 28.5      | 7.6      |
| Day57  | 45.3        | 137                  | 3.4                   | 34.2        | 11.7    | 37.9      | 9.7      |
| Day61  | 41.9        | 112                  | 3                     | 35.8        | 12.1    | 39.9      | 11.6     |
| Day71  | 51.9        | 114                  | 3.6                   | 41.4        | 14.3    | 33.9      | 7.8      |
| Day78  | 43.6        | 128                  | 3.9                   | 40.9        | 14      | 44.2      | 6.9      |
| Day85  | 52.6        | 107                  | 3.7                   | 39.9        | 13.5    | 31.3      | 9.3      |
| Day114 | 58.1        | 102                  | 3.7                   | 39.4        | 13.5    | 30.8      | 4.9      |
| Day141 | 49.7        | 108                  | 3.9                   | 41.6        | 13.9    | 38.1      | 6        |
| Day166 | 51          | 134                  | 4.2                   | 43.7        | 14.8    | 38.2      | 3.8      |
| Day190 | 60.8        | 98                   | 4.4                   | 42.2        | 14.2    | 30.5      | 2.3      |

---

|    |                                       |
|----|---------------------------------------|
| 1  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21187547)       |
| 2  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21152616)       |
| 3  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21376454)       |
| 4  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21335229)       |
| 5  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21217153)       |
| 6  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21170501)       |
| 7  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21350327)       |
| 8  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21676739)       |
| 9  | CIOMS (MFR CONTROL #: 21147822)       |
| 10 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21295977)       |
| 11 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21086152)       |
| 12 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21172200)       |
| 13 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21191366)       |
| 14 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21332473)       |
| 15 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21654066)       |
| 16 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21450317)       |
| 17 | CIOMS (MFR CONTROL # BMS-2014-002300) |
| 18 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21538467)       |
| 19 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21213855)       |
| 20 | CIOMS ( MFR CONTROL #: 21319025)      |
| 21 | CIOMS (MFR CONTROL #: 21340575)       |

### 2.7.6.21 AI443014 試験（評価資料）

**試験の標題：**未治療のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者を対象としてアスナプレビル、ダクラタスビル及び BMS-791325 を 24 週間又は 12 週間併用投与したときの薬力学、薬物動態及び安全性を評価するオープンラベル、反復投与試験

**治験責任医師、治験実施施設及び地域：**31 施設 [米国 26 施設、フランス 5 施設（フランスでは Group 1～4 のみに登録）]

**公表文献：**Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. Efficacy of an interferon - and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. Gastroenterol. 2014; 146:420-429. (CSR 作成時)

**試験期間：**試験開始日：2011 年 11 月 17 日

試験終了日：2015 年 7 月 17 日

**試験の相：**前期／後期第 2 相

#### 目的

##### 主要目的

投与終了 12 週後での sustained virologic response（以下、SVR12）を達成した被験者の割合を算出する。SVR12 は、投与終了 12 週後の C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）リボ核酸（以下、RNA）が定量下限未満（検出又は検出せず）であることと定義する。

##### 副次目的

- 投与 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 及び 22 週後（割り付けられた投与期間に基づく）、投与終了時（Group により 12 週間又は 24 週間の投与後）、投与終了 4、12、24、36 及び 48 週後に HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）であった被験者の割合を算出する。
- 投与 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 及び 22 週後（割り付けられた投与期間に基づく）、投与終了時（Group により 12 週間又は 24 週間の投与後）、投与終了 4、12、24、36 及び 48 週後に HCV RNA 量が定量下限未満 [検出せず（HCV RNA 量が 10 IU/mL 未満）] であった被験者の割合を算出する。
- ウイルス学的ブレイクスルー（以下、VBT）及びウイルス学的リラプスが認められた被験者の割合を算出する。
- HCV 遺伝子多型による薬剤耐性の発現を評価する。
- アスナプレビル（以下、ASV）、ダクラタスビル（以下、DCV）及び BMS-791325（NS5B ポリメラーゼ阻害薬）を併用投与したときの、ASV、DCV 並びに BMS-791325 及びその主要活性代謝物 BMS-794712 の定常状態（14 日目）での薬物動態プロファイルを評価する。
- 死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合を指標として、DCV、ASV、BMS-791325 及びリバビリン（以下、RBV）（該当する場合）を 24 週間又は 12 週間併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

##### 探索的目的

- 有害事象、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に認められた異常、身体所見並びに臨床検査の結果により、安全性及び忍容性を評価する。

- DCV、ASV 及び BMS-791325 を併用投与したときの安全性又は抗ウイルス活性の評価項目と DCV、ASV、BMS-791325 及び活性代謝物 BMS-794712 の暴露量との関連性を検討する。
- BMS-791325 を併用投与したときの DCV 及び ASV の定常状態の暴露量について、BMS-791325 を併用しなかったときの過去のデータとの類似性を検討する。
- BMS-791325 を DCV 及び ASV と併用投与したときの BMS-791325 及び BMS-794712 の定常状態の暴露量について、BMS-791325 をペグインターフェロンアルファ（以下、pegIFN $\alpha$ ）及び RBV と併用投与したときの過去のデータとの類似性を検討する。
- 緊急安全性データに基づき注目すべきと考えられる場合、BMS-794712 以外の BMS-791325 の代謝物の薬物動態を評価する。
- 全被験者におけるインターロイキン 28B（以下、IL-28B）遺伝子多型及びウイルス学的効果との関連性を評価する。
- Group 1～4 における投与後のリンパ球サブセット [T (CD4+及び CD8+)、B 及びナチュラルキラー（以下、NK）細胞] の変化量を評価する。
- 全被験者における IP-10 のベースラインでの血清中濃度及び投与後の変化量を評価する。
- Group 5～13 における薬物代謝に関連した遺伝子の一塩基多型（以下、SNP）と薬物動態パラメータ及び／又はビリルビンの上昇との関連性を検討する。
- Group 1～4 について、ビリルビントランスポーター遺伝子の SNP（ABCC2、ABCB11、SLCO1B1、SLCO1B3、SLCO2B1 及び UGT1A1）とビリルビンの上昇との関連性を検討する。
- HCV RNA が陰性となるまでの時間と SVR12、VBT 及びウイルス学的リラプスなどの臨床的評価項目（該当する場合）との関連性を検討する。
- 肝硬変を有する被験者と非肝硬変の被験者の DCV、ASV、BMS-791325 及び BMS-794712 の定常状態の暴露量を比較する。
- Group 13 について、DCV、ASV 及び BMS-791325 と併用投与したときの RBV のスパースサンプリングによる血漿中濃度及びトラフ濃度を評価する。

## 試験デザイン

本試験は、HCV ジェノタイプ（以下、GT）-1 及び GT-4 の未治療の被験者及び pegIFN $\alpha$ /RBV による前治療で null responder であった GT-1 の被験者を対象としたオープンラベル、反復投与試験であった。適格例を Group 1～4 にランダムに割り付け（パート 1）、次に、治験実施計画書の改訂（改訂 04）で追加された Group 5～12 にランダムに割り付け（パート 2）、最後に、治験実施計画書の別の改訂（改訂 05）で追加された Group 13 に割り付けた（パート 3）。

ランダム化にあたり、被験者を GT-1a と GT-1b で層別化した。目標とする GT-1b の被験者の割合は、25%以上 38%以下（Group 1～4）及び 40%未満（Group 5～6 及び Group 9～13）とした。Child-Pugh クラス A の代償性肝硬変を有する被験者の割合は Group 5、6、9、10、11、12 及び 13 で同程度の割合とするため、各 Group で被験者の約 10%を上限とした。Group 7 及び 8 には肝硬変を有する被験者を登録できるものとしたが、これらの Group は肝硬変を有する被験者が登録可能となる前に予定被験者数に達した。適格例には、Table 2.7.6.21-1 に示すとおり、DCV/ASV/BMS-791325 ± RBV（以下、DCV 3DAA ± RBV）を投与した。

VBT の所見が認められた被験者には、pegIFN $\alpha$  と RBV（Group 1～12）又は pegIFN $\alpha$  のみ（Group 13）を DCV 3DAA に加えることができることとした。これらの療法は 48 週間追加して継続できるものとした。

各 Group には 48 週間の投与後追跡期間を設けた。48 週間の追跡期間終了後に、被験者は、臨床効果の長期持続性を証明することを目的とした長期観察試験に参加できるものとした。

本試験の総期間は、最長 76 週間（28 日間のスクリーニング期間、12 週間又は 24 週間の投与期間及び最終投与後 48 週間の追跡期間）又は最長 124 週間（前述した 76 週間に加えて、48 週間の治療強化を含む）であった。

**Table 2.7.6.21-1: 試験デザイン**

| Group                     | Treatments |            |            |                  | HCV Subjects    | GT    | N <sup>a</sup> | Duration (wks) |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------------|-----------------|-------|----------------|----------------|
|                           | DCV        | ASV        | BMS-791325 | RBV              |                 |       |                |                |
| <b>Part 1</b>             |            |            |            |                  |                 |       |                |                |
| 1                         | 60 mg QD   | 200 mg BID | 75 mg BID  | No               | Treatment-naïve | 1a/1b | 16             | 24             |
| 2                         | 60 mg QD   | 200 mg BID | 75 mg BID  | No               | Treatment-naïve | 1a/1b | 16             | 12             |
| 3                         | 60 mg QD   | 200 mg BID | 150 mg BID | No               | Treatment-naïve | 1a/1b | 16             | 24             |
| 4                         | 60 mg QD   | 200 mg BID | 150 mg BID | No               | Treatment-naïve | 1a/1b | 18             | 12             |
| <b>Part 2 (Expansion)</b> |            |            |            |                  |                 |       |                |                |
| 5                         | 30 mg BID  | 200 mg BID | 75 mg BID  | No               | Treatment-naïve | 1a/1b | 80             | 12             |
| 6                         | 30 mg BID  | 200 mg BID | 150 mg BID | No               | Treatment-naïve | 1a/1b | 86             | 12             |
| 7                         | 30 mg BID  | 200 mg BID | 75 mg BID  | No               | Treatment-naïve | 4     | 11             | 12             |
| 8                         | 30 mg BID  | 200 mg BID | 150 mg BID | No               | Treatment-naïve | 4     | 10             | 12             |
| 9                         | 30 mg BID  | 200 mg BID | 75 mg BID  | No               | IFN/RBV null    | 1a/1b | 11             | 12             |
| 10                        | 30 mg BID  | 200 mg BID | 150 mg BID | No               | IFN/RBV null    | 1a/1b | 11             | 12             |
| 11                        | 30 mg BID  | 200 mg BID | 75 mg BID  | No               | IFN/RBV null    | 1a/1b | 12             | 24             |
| 12                        | 30 mg BID  | 200 mg BID | 150 mg BID | No               | IFN/RBV null    | 1a/1b | 12             | 24             |
| <b>Part 3 (Expansion)</b> |            |            |            |                  |                 |       |                |                |
| 13                        | 30 mg BID  | 200 mg BID | 75 mg BID  | Yes <sup>b</sup> | Treatment-naïve | 1a/1b | 20/21          | 12             |

ASV - asunaprevir, BID - twice daily, DCV - daclatasvir, GT- genotype, HCV - hepatitis C virus, IFN - interferon, QD - once daily, RBV - ribavirin, wks - weeks

<sup>a</sup> Actual number of subjects treated

<sup>b</sup> Weight based RBV 1000 to 1200 mg divided BID orally

#### 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者総数は 316 例であり、320 例が治験薬の投与を受けた。Group ごとの治験薬の投与を受けた被験者数については Table 2.7.6.21-1 を参照。

#### 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～70 歳（Group 1～4）及び 18 歳以上（Group 5～13）であって、1）スクリーニングの 6 ヶ月以上前に HCV 抗体、HCV RNA 又は HCV ジェノタイプ検査陽性であり、スクリーニング時に HCV RNA 及び HCV 抗体陽性であったこと、又は 2）スクリーニング時に HCV 抗体及び HCV RNA 陽性であり、肝生検で慢性 HCV 感染が確認されたこと（又は、登録前に実施された肝生検で線維化の存在などの慢性 HCV 疾患の所見が認められたこと）によって慢性 HCV 感染が確認された者。また、被験者の BMI は 18.0～35.0 kg/m<sup>2</sup> であることとした。ヒト免疫不全ウイルス若しくは B 型肝炎ウイルスへの重複感染又は進行した肝疾患（非代償性肝硬変又は Child-Pugh クラス B 又は C）がある被験者は除外した。



その他の選択基準を以下に示す。

### 前治療

- Group 1～4、Group 5～8 及び Group 13 の被験者は HCV 治療に対する未治療例とした [インターフェロン（以下、IFN）製剤（IFN $\alpha$ 、pegIFN $\alpha$ ）、RBV、あらゆる HCV 特異的直接作用型抗ウイルス薬（DCV、ASV 及び BMS-791325 を含む）又は治験薬の暴露歴がないことと定義]。
- Group 9～12 の被験者は pegIFN $\alpha$ /RBV による前治療で null responder であった（pegIFN $\alpha$ /RBV による 12 週間以上の治療後に HCV RNA 量の 2 log<sub>10</sub> 以上の減少が得られなかった）ものとした。被験者は 1 日目の 3 ヶ月以上前に適格性確認のための pegIFN $\alpha$ /RBV による治療を完了しているものとした。

### HCV ジェノタイプ及びウイルス量

- HCV GT-1a 又は GT-1b（Group 7 及び 8 を除く全 Group）又は GT-4 のみ（Group 7 及び 8）。
- スクリーニング時の HCV RNA 量が 10<sup>5</sup> IU/mL（100,000 IU/mL）以上（Group 1～4）又は 10<sup>4</sup> IU/mL（10,000 IU/mL）以上（Group 5～13）。

### 肝硬変の有無の記録

- Group 1～4 の被験者及び Group 5～13 の非肝硬変の被験者について、以下のいずれかであること。
  - FibroTest スコアが 0.72 以下であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血小板比が 2 以下であることが確認されている。
  - Group 1～4 の被験者では 1 日目の前 24 ヶ月以内に、また Group 5～13 の非肝硬変の被験者については 1 日目の前 36 ヶ月以内に、肝生検で肝硬変がないことが確認されている。
  - スクリーニング前 12 ヶ月以内に実施された（肝疾患の病期分類用として認可された）Fibroscan<sup>®</sup>超音波検査で肝硬変がないことが確認されている（14.6 kPa 以上を肝硬変とみなした）。なお、被験者が肝生検と Fibroscan<sup>®</sup>の両方を受けていた場合は、肝生検の結果を Fibroscan<sup>®</sup>の結果より優先した。
- Child-Pugh クラス A の代償性肝硬変を有する被験者は Group 5～13 にのみ登録が可能であり、各 Group の治験薬投与例の約 10%を上限とした。肝硬変を有する被験者の場合、ランダム化前の肝硬変の記録（肝生検又は Fibroscan<sup>®</sup>）が必要であるものとした。

### 治験薬及び投与方法

#### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

被験者には、単一成分の錠剤として、DCV 60 mg 1 日 1 回又は 30 mg 1 日 2 回、ASV 200 mg 1 日 2 回及び BMS-791325 75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回の DCV 3DAA を経口投与した。また、Group 13 の被験者には体重に基づき RBV 1000～1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与した（Table 2.7.6.21-1）。治験薬に関する情報を Table 2.7.6.21-2 に示す。

**Table 2.7.6.21-2: 治験薬識別番号**

| Drug Product and Manufacturer                                                                         | Formulation                            | Product Batch Numbers                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Daclatasvir (DCV; BMS-790052- <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ); BMS | 30-mg film-coated tablet               | <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 8442, <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 2167                                                                                                                                                  |
| Asunaprevir (ASV; BMS-650032- <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ); BMS | 200-mg film-coated tablet              | <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 8438, <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 2177                                                                                                                                                  |
| BMS-791325- <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ; BMS                    | 75-mg film-coated tablet               | <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 8431, <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 6157,<br><span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 4661, <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 2183 |
| Peg-interferon alfa-2a (pegIFN $\alpha$ -2a; PEGASYS®); Roche                                         | 180- $\mu$ g/0.5-mL pre-filled syringe | B1191, B1223, B1265                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ribavirin (RBV; COPEGUS®); Roche                                                                      | 200-mg film-coated tablet              | 1B63332, 1G67526                                                                                                                                                                                                                                                                              |

BMS - Bristol-Myers Squibb  
All study drugs were supplied by BMS.

VBT の所見が認められた被験者には、治療強化として、pegIFN $\alpha$  と RBV (Group 1～12) 又は pegIFN $\alpha$  のみ (Group 13) を追加投与した。PegIFN $\alpha$  は 180  $\mu$ g を週 1 回皮下投与した。RBV は被験者の体重に基づき 1000～1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与した。

## 評価項目

### 有効性

#### 有効性の主要評価

有効性の主要評価項目は、SVR12 [投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量下限未満 (検出又は検出せず) ] を達成した被験者の割合であった。

#### 有効性の副次評価

有効性の副次評価項目を下記に示した。

- 投与 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 及び 22 週後 (割り付けられた投与期間に基づく)、投与終了時 (Group により 12 週間又は 24 週間の投与後)、投与終了 4、12、24、36 及び 48 週後に HCV RNA 量が定量下限未満 (検出又は検出せず) であった被験者の割合
- 投与 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 及び 22 週後 (割り付けられた投与期間に基づく)、投与終了時 (Group により 12 週間又は 24 週間の投与後)、投与終了 4、12、24、36 及び 48 週後に HCV RNA 量が定量下限未満 [検出せず (HCV RNA 量が 10 IU/mL 未満) ] であった被験者の割合
- VBT [1) 2 回連続して最低値から 1 log<sub>10</sub> 以上の HCV RNA 量の増加が確認されたこと、又は 2) 投与 8 週目以降に定量可能な 25 IU/mL 以上 (定量下限超) の HCV RNA 量が 2 回連続して確認されたことと定義] が認められた被験者の割合
- ウイルス学的リラプス [投与終了時 (Group により 12 週間又は 24 週間の投与後) に HCV RNA 量が定量下限未満 (検出又は検出せず) となった後、追跡期間中に HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上 (定量下限超) になったことと定義] が認められた被験者の割合
- VBT 又はウイルス学的リラプスの時点での DCV、ASV 及び BMS-791325 の暴露量に関連した HCV 遺伝子多型

## 安全性

安全性評価項目は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象及び Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常であった。

## 薬物動態

Group 1～4 で投与を受けた被験者、Group 5 及び 6 のそれぞれで投与を受けた非肝硬変の被験者、並びに Group 5 及び 6 のすべての肝硬変を有する被験者についてフル PK サンプルングを実施し、1 日目と 14 日目における血漿中濃度時間データを用いて、DCV、ASV、BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の薬物動態を評価した。

DCV、ASV 及び BMS-791325 を併用投与したときの DCV、ASV、BMS-791325、BMS-794712 及び BMS-948158 の定常状態（14 日目）の薬物動態プロファイルの評価に使用した薬物動態パラメータを以下に示す。

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| C <sub>max</sub>    | 最高血漿中濃度                             |
| C <sub>12</sub>     | 投与 12 時間後の血漿中濃度（1 日 2 回投与の場合のみ）     |
| C <sub>24</sub>     | 投与 24 時間後の血漿中濃度（DCV 1 日 1 回投与の場合のみ） |
| C <sub>trough</sub> | トラフ濃度                               |
| T <sub>max</sub>    | 最高血漿中濃度到達時間                         |
| AUC(TAU)            | 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積                   |

個々の被験者の薬物動態パラメータ値はノンコンパートメント法で算出した。解析には実際の採血時間を使用した。

## 薬力学

探索的バイオマーカーとして、IL-28B 遺伝子多型、IP-10 の血清中濃度、リンパ球サブセットの各リンパ球のベースラインからの変化量、T 細胞免疫調節性分子の発現、HCV 抗原に対する T 細胞応答、宿主免疫遺伝子（インターフェロン誘導遺伝子を含む）のハウスキーピング遺伝子で標準化した遺伝子発現、ビリルビントランスポーター遺伝子の SNP（ABCC2、ABCB11、SLCO1B1、SLCO1B3 及び UGT1A1）又は薬物代謝に関連する遺伝子の SNP 及びビリルビンの上昇を測定した。

## その他

HCV 耐性検査：ウイルス学的無効に関連する耐性変異を検討した。耐性検査用の血漿サンプルは試験実施計画書に規定された来院時に採取した。耐性検査はポピュレーション・シーケンスを用いて実施し、（1）ベースラインのすべてのサンプル及び（2）以下の項目に定義するウイルス学的無効が認められた、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上のすべての被験者のサンプルを対象とした。

- VBT
- ウイルス学的リラプス
- SVR を達成せず、VBT 又はウイルス学的リラプスの定義に該当しない場合

## 統計手法

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に記述的解析及び探索的解析を用いて評価した。

抗ウイルス活性の評価項目の二値データは、modified intent-to-treat（以下、mITT）アプローチ、補完データを用いたアプローチ及び観測データを用いたアプローチにより評価した。いずれのアプローチでも有効性判定基準を満たす被験者を分子とした。mITT アプローチでの分母は全治験薬投与例とした。感度解析として補完データを用いたアプローチ及び観測データを用いたアプローチを実施し、a) 補完データを用いたアプローチでは、投与終了 12 週後の欠測データの補完を行った。投与終了 12 週後のデータが欠測の被験者については、投与終了 12 週後の来院期間後最初に得られた HCV RNA 量測定値を用いて SVR12 の達成状況を補完した。b) 観測データを用いたアプローチでは、分母は割合を算出する評価時点において、測定値が得られた被験者とした。各達成割合は、二項分布の正確な両側 80%信頼区間とともに示した。

安全性解析には HCV GT-1 と GT-4 の被験者のデータを統合して使用した。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象（発現時期にかかわらず、投与期間中のみ）、重症度別の有害事象（治験担当医師の判断による）及び毒性 Grade 別の臨床検査値異常について、試験期間（投与期間及び追跡期間）別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

投与終了時の被験者の内訳を Table 2.7.6.21-3 に示す。Group 1～13 にランダム化され、治験薬の投与を受けた 320 例のうち、300 例（93.8%）が治験実施計画書に定められた投与期間（Group 2、4、5、6、7、8、9、10 及び 13 では 12 週間、Group 1、3、11 及び 12 では 24 週間）を完了した。Group 1～12 の被験者には DCV 3DAA を投与し、Group 13 の被験者には DCV 3DAA + RBV を投与した。

### DCV 3DAA

- GT-1 の未治療例（Group 2、4、5 及び 6）：95.0%（200 例中 190 例）が 12 週間の投与を完了した
- GT-1 の未治療例（Group 1 及び 3）：87.5%（32 例中 28 例）が 24 週間の投与を完了した
- GT-4 の未治療例（Group 7 及び 8）：100.0%（21 例中 21 例）が 12 週間の投与を完了した
- GT-1 の前治療 null responder（Group 9 及び 10）：95.5%（22 例中 21 例）が 12 週間の投与を完了した
- GT-1 の前治療 null responder（Group 11 及び 12）：83.3%（24 例中 20 例）が 24 週間の投与を完了した

DCV 3DAA の投与を受けたが投与期間を完了しなかった 19 例では、効果不十分（7 例）、有害事象及びその他の理由（各 3 例）、被験者による中止の申し出及び服薬遵守不良／不遵守（各 2 例）、被験者の同意撤回及び追跡不能（各 1 例）により投与が中止された。

### DCV 3DAA + RBV

GT-1 の未治療例（Group 13）：95.2%（21 例中 20 例）が 12 週間の投与を完了した。DCV 3DAA + RBV の投与を受けたが投与期間を完了しなかった 1 例は追跡不能であった。

試験終了時の被験者の内訳を Table 2.7.6.21-4 に示す。全体で 315 例が追跡期間に移行した。182 例（57.8%）は追跡期間を完了し、15 例（4.8%）は追跡期間中に試験を中止し、118 例（37.5%）はデータカットオフ日の時点で追跡調査中であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を Table 2.7.6.21-5 に示す。ベースラインの人口統計学的特性は全投与群でおおむね類似していた。本試験では、被験者の 63.4%（320 例中 203 例）が男性であった。全体で、平均年齢は 51.2 歳であり、被験者の 5.3%（320 例中 17 例）は 65 歳以上であった。ほとんどの被験者は白人（80.0%、320 例中 256 例）であり、18.4%（320 例中 59 例）は黒人／アフリカ系米国人であり、ごく一部がアジア人（0.9%、320 例中 3 例）又は「その他」の人種（0.6%、320 例中 2 例）であった。被験者の大部分は非ヒスパニック系／ラテン系（70.9%、320 例中 227 例）であった。

ベースラインの HCV 疾患特性は全投与群でおおむね類似していた（Table 2.7.6.21-5）。本試験の被験者はベースラインのウイルス量が高く、全体の平均 HCV RNA 量は  $6.3 \log_{10}$  IU/mL であった。大部分の被験者（77.8%、320 例中 249 例）は HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上であり、12.2%（320 例中 39 例）では HCV RNA 量が 10,000,000 IU/mL 以上であった。被験者は GT-1a（74.1%、320 例中 237 例）若しくは GT-1b（19.4%、320 例中 62 例）（Group 1～6 及び 9～13）又は GT-4（6.6%、320 例中 21 例、Group 7 及び 8 のみ）であった。GT-1 の被験者のうち 79.3%（299 例中 237 例）が GT-1a であり、20.7%（299 例中 62 例）が GT-1b であった。全体で被験者の 6.3%（320 例中 20 例）に、ベースライン時に生検で肝硬変が確認された。これらの被験者が属する Group は、Group 5、6、9、10、11、12 及び 13 のみであった。FibroTest の平均スコアは全体で 0.47 であった。被験者の 48.1%（320 例中 154 例）は METAVIR スコア（FibroTest スコアを基に、提供会社のウェブサイトに従って算出）が F2 以上であった。

本試験の被験者のほとんどは IL-28B rs12979860 の遺伝子型が非 CC（CT 又は TT）であった（73.4%、320 例中 235 例）。IL-28B rs12979860 の遺伝子型が非 CC（CT 又は TT）である被験者の割合は、前治療 null responder（Group 9、10、11 及び 12；97.8%、46 例中 45 例）の方が未治療例（Group 1～8 及び 13；69.3%、274 例中 190 例）より高かった。アラニンアミノトランスフェラーゼのベースライン全体の中央値は 59.5 U/L であった。

GT-4 の 21 例について、21 の GT-4 配列の系統発生解析を行ったところ、GT-4a が 76.2%（21 例中 16 例）、GT-4d が 4.8%（21 例中 1 例）、非 GT-4a/c/d が 19.0%（21 例中 4 例）であった。

GT-1b の被験者として Group 3 に割り付けられた 1 例が、後で GT-1L に再分類された。この被験者は GT-1b の被験者として解析された。

**Table 2.7.6.21-3:** 投与終了時の被験者の内訳：全治験薬投与例

| Number (%) of Subjects               |                         |           |                         |                               |            |                         |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|
|                                      | DCV 3DAA                |           |                         |                               |            | DCV 3DAA + RBV          | Total                   |
|                                      | GT-1<br>Treatment-Naïve |           | GT-4<br>Treatment-Naïve | GT-1<br>Prior Null Responders |            | GT-1<br>Treatment-Naïve |                         |
|                                      | 12 weeks                | 24 weeks  | 12 weeks                | 12 weeks                      | 24 weeks   | 12 weeks                |                         |
| Number of Subjects                   | 200                     | 32        | 21                      | 22                            | 24         | 21                      | 320                     |
| Completed the Period                 | 190 (95.0)              | 28 (87.5) | 21 (100.0)              | 21 (95.5)                     | 20 (83.3)  | 20 (95.2)               | 300 (93.8)              |
| Did not Complete Period              | 10 (5.0)                | 4 (12.5)  | 0                       | 1 (4.5)                       | 4 (16.7)   | 1 (4.8)                 | 20 (6.3)                |
| Lack of Efficacy                     | 4 (2.0)                 | 1 (3.1)   | 0                       | 0                             | 2 (8.3)    | 0                       | 7 (2.2)                 |
| Adverse Event                        | 3 (1.5)                 | 0         | 0                       | 0                             | 0          | 0                       | 3 (0.9)                 |
| Subj. Requested to Discontinue       | 0                       | 1 (3.1)   | 0                       | 0                             | 1 (4.2)    | 0                       | 2 (0.6)                 |
| Subj. Withdrew Consent               | 0                       | 1 (3.1)   | 0                       | 0                             | 0          | 0                       | 1 (0.3)                 |
| Lost to Follow-up                    | 0                       | 0         | 0                       | 1 (4.5)                       | 0          | 1 (4.8)                 | 2 (0.6)                 |
| Poor/Non-Compliance                  | 1 (0.5)                 | 0         | 0                       | 0                             | 1 (4.2)    | 0                       | 2 (0.6)                 |
| Other <sup>a</sup>                   | 2 (1.0)                 | 1 (3.1)   | 0                       | 0                             | 0          | 0                       | 3 (0.9)                 |
| Subjects Continuing in Study         | 200 (100.0)             | 31 (96.9) | 21 (100.0)              | 21 (95.5)                     | 24 (100.0) | 20 (95.2)               | 317 (99.1)              |
| Entered Treatment Intensification    | 3 (1.5)                 | 1 (3.1)   | 0                       | 0                             | 2 (8.3)    | 0                       | 6 (1.9) <sup>b</sup>    |
| Entered Follow-up                    | 197 (98.5)              | 30 (93.8) | 21 (100.0)              | 21 (95.5)                     | 22 (91.7)  | 20 (95.2)               | 311 (97.2) <sup>b</sup> |
| Subjects Not Continuing in the Study | 0                       | 1 (3.1)   | 0                       | 1 (4.5)                       | 0          | 1 (4.8)                 | 3 (0.9)                 |

ASV - asunaprevir, BID - twice daily, DCV - daclatasvir, DCV 3DAA - combination of DCV (60 mg QD or 30 mg BID) plus ASV (200 mg BID) plus BMS-791325 (75 or 150 mg BID), GT - genotype, QD - once daily, RBV - ribavirin

GT-1 treatment-naïve treated with DCV 3DAA: Groups 2, 4, 5, and 6 (12 weeks); Groups 1 and 3 (24 weeks)

GT-4 treatment-naïve treated with DCV 3DAA: Groups 7 and 8 (12 weeks)

GT-1 prior null responders treated with 3DAA: Groups 9 and 10 (12 weeks); Groups 11 and 12 (24 weeks)

GT-1 treatment-naïve treated with DCV 3DAA + RBV: Group 13 (12 weeks)

<sup>a</sup> Includes 1 subject who was discontinued by the investigator due to poor venous access and 2 subjects who were incarcerated.

<sup>b</sup> Four of the 6 subjects who received treatment intensification entered the follow-up period at the time of the data cutoff.

**Table 2.7.6.21-4:** 試験終了時の被験者の内訳：全追跡例

| Number (%) of Subjects          |            |                         |                               |           |                         |                |                  |
|---------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------|----------------|------------------|
| DCV 3DAA                        |            |                         |                               |           |                         | DCV 3DAA + RBV | Total            |
| GT-1<br>Treatment-Naïve         |            | GT-4<br>Treatment-Naïve | GT-1<br>Prior Null Responders |           | GT-1<br>Treatment-Naïve |                |                  |
| 12 weeks                        | 24 weeks   |                         | 12 weeks                      | 24 weeks  |                         |                |                  |
| Number of Subjects              | 200        | 31                      | 21                            | 21        | 22                      | 20             | 315 <sup>a</sup> |
| Completed the Study             | 133 (66.5) | 29 (93.5)               | 13 (61.9)                     | 7 (33.3)  | 0                       | 0              | 182 (57.8)       |
| Did not Complete Study          | 10 (5.0)   | 2 (6.5)                 | 0                             | 1 (4.8)   | 0                       | 2 (10.0)       | 15 (4.8)         |
| Subj. Withdrew Consent          | 2 (1.0)    | 1 (3.2)                 | 0                             | 0         | 0                       | 1 (5.0)        | 4 (1.3)          |
| Lost to Follow-up               | 8 (4.0)    | 1 (3.2)                 | 0                             | 1 (4.8)   | 0                       | 0              | 10 (3.2)         |
| Unknown                         | 0          | 0                       | 0                             | 0         | 0                       | 1 (5.0)        | 1 (0.3)          |
| Subjects Ongoing at Data Cutoff | 57 (28.5)  | 0                       | 8 (38.1)                      | 13 (61.9) | 22 (100.0)              | 18 (90.0)      | 118 (37.5)       |

ASV - asunaprevir, BID - twice daily, DCV - daclatasvir, DCV 3DAA - combination of DCV (60 mg QD or 30 mg BID) plus ASV (200 mg BID) plus BMS-791325 (75 or 150 mg BID), GT - genotype, QD - once daily, RBV - ribavirin  
 GT-1 treatment-naïve treated with DCV 3DAA: Groups 2, 4, 5, and 6 (12 weeks); Groups 1 and 3 (24 weeks)  
 GT-4 treatment-naïve treated with DCV 3DAA: Groups 7 and 8 (12 weeks)  
 GT-1 prior null responders treated with 3DAA: Groups 9 and 10 (12 weeks); Groups 11 and 12 (24 weeks)  
 GT-1 treatment-naïve treated with DCV 3DAA + RBV: Group 13 (12 weeks)

<sup>a</sup> Of the 5 subjects who did not enter the follow-up period, 1 (AI443014-12-87) withdrew consent, 2 (AI443014-2-601, AI443014-1-548) were lost to follow-up, and 2 (AI443014-11-582, AI443014-29-596) were receiving treatment intensification at the time of the data cutoff.

**Table 2.7.6.21-5:** ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

|                                   | Group        |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|----------------|
|                                   | 1<br>N=16    | 2<br>N=16    | 3<br>N=16    | 4<br>N=18    | 5<br>N=80    | 6<br>N=86    | 7<br>N=11    | 8<br>N=10   | 9<br>N=11   | 10<br>N=11  | 11<br>N=12  | 12<br>N=12  | 13<br>N=21   | Total<br>N=320 |
| Age (year)                        |              |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
| Mean                              | 50.6         | 47.1         | 51.9         | 46.6         | 51.2         | 52.6         | 53.1         | 45.3        | 49.9        | 52.0        | 55.6        | 58.2        | 48.7         | 51.2           |
| ≥ 65,<br>n, %                     | 0            | 2<br>(12.5)  | 1<br>(6.3)   | 1<br>(5.6)   | 4<br>(5.0)   | 5<br>(5.8)   | 1<br>(9.1)   | 0           | 0           | 1<br>(9.1)  | 1<br>(8.3)  | 1<br>(8.3)  | 0            | 17<br>(5.3)    |
| Gender, n (%)                     |              |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
| Male                              | 10<br>(62.5) | 7<br>(43.8)  | 9<br>(56.3)  | 13<br>(72.2) | 55<br>(68.8) | 57<br>(66.3) | 7<br>(63.6)  | 6<br>(60.0) | 5<br>(45.5) | 9<br>(81.8) | 7<br>(58.3) | 9<br>(75.0) | 9<br>(42.9)  | 203<br>(63.4)  |
| Race, n (%)                       |              |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
| White                             | 11<br>(68.8) | 13<br>(81.3) | 12<br>(75.0) | 16<br>(88.9) | 61<br>(76.3) | 76<br>(88.4) | 10<br>(90.9) | 9<br>(90.0) | 5<br>(45.5) | 9<br>(81.8) | 9<br>(75.0) | 8<br>(66.7) | 17<br>(81.0) | 256<br>(80.0)  |
| Black                             | 5<br>(31.3)  | 3<br>(18.8)  | 3<br>(18.8)  | 1<br>(5.6)   | 17<br>(21.3) | 10<br>(11.6) | 1<br>(9.1)   | 0           | 6<br>(54.5) | 2<br>(18.2) | 3<br>(25.0) | 4<br>(33.3) | 4<br>(19.0)  | 59<br>(18.4)   |
| Asian                             | 0            | 0            | 1<br>(6.3)   | 1<br>(5.6)   | 1<br>(1.3)   | 0            | 0            | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0            | 3<br>(0.9)     |
| Other                             | 0            | 0            | 0            | 0            | 1<br>(1.3)   | 0            | 0            | 1<br>(10.0) | 0           | 0           | 0           | 0           | 0            | 2<br>(0.6)     |
| HCV RNA (log <sub>10</sub> IU/mL) |              |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
| Mean                              | 6.3          | 6.2          | 6.4          | 6.3          | 6.3          | 6.4          | 5.6          | 5.7         | 6.5         | 6.8         | 6.7         | 6.7         | 6.1          | 6.3            |
| HCV Genotype, n(%)                |              |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
| 1a                                | 12<br>(75.0) | 12<br>(75.0) | 12<br>(75.0) | 13<br>(72.2) | 67<br>(83.8) | 69<br>(80.2) | 0            | 0           | 8<br>(72.7) | 7<br>(63.6) | 9<br>(75.0) | 9<br>(75.0) | 19<br>(90.5) | 237<br>(74.1)  |
| 1b                                | 4<br>(25.0)  | 4<br>(25.0)  | 4<br>(25.0)  | 5<br>(27.8)  | 13<br>(16.3) | 17<br>(19.8) | 0            | 0           | 3<br>(27.3) | 4<br>(36.4) | 3<br>(25.0) | 3<br>(25.0) | 2<br>(9.5)   | 62<br>(19.4)   |
| 4                                 | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 11<br>(100)  | 10<br>(100) | 0           | 0           | 0           | 0           | 0            | 21<br>(6.6)    |
| Cirrhosis, n (%)                  |              |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |              |                |
|                                   | 0            | 0            | 0            | 0            | 8<br>(10.0)  | 7<br>(8.1)   | 0            | 0           | 1<br>(9.1)  | 1<br>(9.1)  | 1<br>(8.3)  | 1<br>(8.3)  | 1<br>(4.8)   | 20<br>(6.3)    |



## 有効性

RBV 非併用時の DCV 3DAA 療法（DCV 60 mg 1 日 1 回又は 30 mg 1 日 2 回 + ASV 200 mg 1 日 2 回 + BMS-791325 75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回）による全体の SVR12 達成割合は、mITT アプローチでは 90.3%（299 例中 270 例）、補完データを用いたアプローチでは 92.0%（299 例中 275 例）であった。各解析では、GT-1 の未治療例、GT-4 の未治療例及び GT-1 の前治療 null responder の各集団のデータを統合した（Table 2.7.6.21-6）。

RBV 非併用時の DCV 3DAA 療法での SVR12 達成割合を集団別に以下に示す。

- GT-1 の未治療例：90.1%（mITT アプローチ）、91.4%（補完データを用いたアプローチ）
- GT-1 の前治療 null responder：91.3%（mITT アプローチ及び補完データを用いたアプローチ）
- GT-4 の未治療例：90.5%（mITT アプローチ）、100.0%（補完データを用いたアプローチ）

SVR12 達成割合（補完データを用いたアプローチ）は主要なサブグループ及び集団で一貫して高かった。

- RBV 非併用時の DCV/ASV/BMS-791325 75 mg 1 日 2 回投与を 12 週間行ったときの SVR12 達成割合は全体で 91.5%（118 例中 108 例）であった。
  - GT-1 の未治療例では 91.7%（96 例中 88 例）
  - GT-1 の前治療 null responder では 81.8%（11 例中 9 例）
  - GT-4 の未治療例では 100.0%（11 例中 11 例）
- GT-1 の被験者では、RBV 非併用時の DCV 3DAA 療法による SVR12 達成割合は GT-1b の被験者の方が GT-1a の被験者より高かった（BMS-791325 75 mg 群と 150 mg 群を統合）：96.7%（60 例中 58 例）対 89.9%（218 例中 196 例）。
- GT-1 の未治療例では、SVR12 達成割合は DCV を 1 日 1 回 12 週間投与した場合と 1 日 2 回 12 週間投与した場合で同程度であった（BMS-791325 75 mg 群と 150 mg 群を統合）：94.1%（34 例中 32 例）対 90.4%（166 例中 150 例）。
- ベースラインに肝硬変を有していた被験者と非肝硬変の被験者では、SVR12 達成割合は同程度であった：89.5%（19 例中 17 例）対 92.1%（280 例中 258 例）。
- GT-1 の未治療例では、DCV 3DAA に RBV を併用しても DCV 3DAA 単独の場合と比べて SVR12 達成割合は増加しなかった：90.5%（21 例中 19 例）対 91.4%（232 例中 212 例）。
- GT-1a の被験者では、SVR12 達成割合はベースラインに非構造蛋白 5A（以下、NS5A）耐性関連変異 [メチオニン（M）28、グルタミン（Q）30、ロイシン（L）31 及びチロシン（Y）93] が認められなかった被験者の方が、これらの NS5A 耐性関連変異が認められた被験者と比べて高かった [92.1%（203 例中 187 例）対 74.2%（31 例中 23 例）]。なお、GT-1a の被験者においてベースラインの NS5A 耐性関連変異が全体の SVR12 達成割合 [89.7%（234 例中 210 例）] に及ぼした影響は小さかった。
- ベースラインの非構造蛋白 3（以下、NS3）耐性関連変異及び非構造蛋白 5B（以下、NS5B）耐性関連変異は SVR12 達成割合に重要な影響を及ぼさなかった。

本試験でデータが得られた被験者では、SVR12 と投与終了 24 週後での sustained virologic response [SVR24：投与終了 24 週後の HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）と定義] の一致は 100.0%であった。なお、データベースロックの時点では、すべての被験者が投与終了 24 週後の来院を完了していたわけではない。

全体で、VBT が認められた被験者 6 例が治療強化を受けた。データベースロックの時点で、1 例は SVR12 を達成し、1 例は投与終了 4 週後での sustained virologic response [SVR4：投与終了 4 週後の

HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）と定義] を達成し、2 例は有害事象のため治療強化を中止し、2 例は投与継続中であり HCV RNA 量は定量下限未満（検出せず）であった。

**Table 2.7.6.21-6: DCV 3DAA ± RBV の主要な有効性評価項目：治療強化前**

| Virologic Endpoints:<br>all mITT except for SVR12<br>(imputed) | Number (%) of Subjects                             |                                                          |                                                  |                                               |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                | DCV 3DAA                                           |                                                          |                                                  | DCV 3DAA + RBV                                |
|                                                                | Groups 1 - 6<br>GT-1<br>Treatment-Naïve<br>N = 232 | Groups 9 - 12<br>GT-1 Prior Null<br>Responders<br>N = 46 | Groups 7, 8<br>GT-4<br>Treatment-Naïve<br>N = 21 | Group 13<br>GT-1<br>Treatment-Naïve<br>N = 21 |
| <b>HCV RNA &lt; LLOQ, TD or TND</b>                            |                                                    |                                                          |                                                  |                                               |
| SVR12 (primary, mITT) <sup>a</sup>                             | 209 (90.1)                                         | 42 (91.3)                                                | 19 (90.5)                                        | 18 (85.7)                                     |
| SVR12 (imputed) <sup>b</sup>                                   | 212 (91.4)                                         | 42 (91.3)                                                | 21 (100.0)                                       | 19 (90.5)                                     |
| GT-1 Subtype                                                   |                                                    |                                                          |                                                  |                                               |
| GT-1a                                                          | 167/185 (90.3)                                     | 29/33 (87.9)                                             | -                                                | 17/19 (89.5)                                  |
| GT-1b                                                          | 45/47 (95.7)                                       | 13/13 (100.0)                                            | -                                                | 2/2 (100.0)                                   |
| Baseline Cirrhosis                                             |                                                    |                                                          |                                                  |                                               |
| Yes                                                            | 13/15 (86.7)                                       | 4/4 (100.0)                                              | -                                                | 1/1 (100.0)                                   |
| No                                                             | 199/217 (91.7)                                     | 38/42 (90.5)                                             | 21/21 (100.0)                                    | 18/20 (90.0)                                  |
| SVR4 (mITT)                                                    | 211 (90.9)                                         | 42 (91.3)                                                | 17 (81.0)                                        | 18 (85.7)                                     |
| EOT                                                            | 222 (95.7)                                         | 43 (93.5)                                                | 21 (100.0)                                       | 20 (95.2)                                     |
| Week 4 on treatment                                            | 226 (97.4)                                         | 44 (95.7)                                                | 21 (100.0)                                       | 21 (100.0)                                    |
| <b>HCV RNA &lt; LLOQ, TND</b>                                  |                                                    |                                                          |                                                  |                                               |
| EOT                                                            | 221 (95.3)                                         | 42 (91.3)                                                | 21 (100.0)                                       | 20 (95.2)                                     |
| Week 4 on treatment                                            | 189 (81.5)                                         | 34 (73.9)                                                | 21 (100.0)                                       | 19 (90.5)                                     |
| <b>Virologic Failure at Follow-up Week 12</b>                  |                                                    |                                                          |                                                  |                                               |
| Virologic Breakthrough                                         | 7 (3.0)                                            | 3 (6.5)                                                  | 0                                                | 1 (4.8)                                       |
| Relapse                                                        | 7 (3.0) <sup>c</sup>                               | 1 (2.2)                                                  | 0                                                | 0                                             |
| Other on-treatment failure                                     | 2 (0.9) <sup>d</sup>                               | 0                                                        | 0                                                | 0                                             |
| Missing HCV RNA at FU Wk 12                                    | 7 (3.0)                                            | 0                                                        | 2 (9.5)                                          | 2 (9.5)                                       |

ASV - asunaprevir, BID - twice daily, DCV - daclatasvir, DCV 3DAA - DCV (60 mg QD or 30 mg BID) plus ASV (200 mg BID) plus BMS-791325 (75 or 150 mg BID), EOT - end of treatment, FU - follow-up, GT - genotype, HCV - hepatitis C virus, LLOQ - lower limit of quantitation, mITT - modified intent-to-treat, pegIFNα - peginterferon alfa, QD - once daily, RNA - ribonucleic acid, RBV - ribavirin, SVR4/12 - sustained virologic response at follow-up Weeks 4 and 12, respectively, TD - target detected, TND - target not detected

<sup>a</sup> SVR12 (primary, mITT): subjects with missing HCV RNA at follow-up Week 12 were considered non-responders for SVR12.

<sup>b</sup> SVR12 (imputed): subjects with missing HCV RNA at follow-up Week 12, who had HCV RNA < LLOQ, TD or TND at the next available measurement, were considered responders for SVR12.

<sup>c</sup> An additional subject had HCV RNA > LLOQ at follow-up Week 48 and is considered to have had a re-infection.

<sup>d</sup> One subject (GT-1a) stopped BMS-791325 due to a protocol stopping rule and added pegIFNα/RBV during the treatment period. Another subject (GT-1b) discontinued study drugs and had quantifiable HCV RNA at EOT (Day 3).

## 安全性

全体として、HCV 感染被験者（GT-1 又は GT-4 の未治療例及び GT-1 の前治療 null responder）に RBV と併用又は非併用で 12 週間又は 24 週間行ったとき、DCV 3DAA 療法（DCV 60 mg 1 日 1 回又は 30 mg 1 日 2 回 + ASV 200 mg 1 日 2 回 + BMS-791325 75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回）はおおむね安全であり、忍容性も良好であった（Table 2.7.6.21-7）。

- 本試験では死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象は、DCV 3DAA 療法ではごく一部の被験者（全体で 2.3%）に報告され、DCV 3DAA + RBV 療法を受けた被験者には報告されなかった。治験担当医師により DCV 3DAA 療法と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。
- 投与期間中の Grade 3 又は 4 の有害事象及び投与中止に至った有害事象は、DCV 3DAA 療法を受けた被験者ではごく一部に報告され（各 1.0%）、DCV 3DAA + RBV 療法を受けた被験者には報告されなかった。
- DCV 3DAA の安全性プロファイルには BMS-791325 75 mg と 150 mg で重大な差は認められず、DCV 3DAA を 12 週間投与したときと 24 週間投与したときで差はみられなかった。
  - DCV 3DAA 療法で最もよくみられた有害事象（頭痛、下痢及び疲労）の発現割合は、BMS-791325 の各用量（75 mg 及び 150 mg 1 日 2 回）でおおむね同程度であり、また各投与期間（12 週間又は 24 週間）でおおむね同程度であった。
- ヘモグロビンの Grade 0 から Grade 1 への減少は、RBV の投与を受けた被験者の方が RBV の投与を受けなかった被験者より多く認められた（19.0%対 0.3%）。また、呼吸困難、脱毛症及び食欲減退の発現割合も、RBV の投与を受けた被験者の方が RBV の投与を受けなかった被験者より高かった（14.3%対 1.0%～2.7%）。ヘモグロビン減少、呼吸困難、脱毛症及び食欲不振は一般に RBV 療法に関連している。
- 投与期間中の Grade 3 の臨床検査値異常には臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- DCV 3DAA の安全性プロファイルは、ベースラインに肝硬変を有していた被験者と非肝硬変の被験者で同様であった。ベースラインに肝硬変を有していた被験者には、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

なお、5%以上の被験者に認められた有害事象、すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表は APPENDIX 1、APPENDIX 2 及び APPENDIX 3 にそれぞれ示す。

**Table 2.7.6.21-7:** PegIFN $\alpha$ /RBV を追加する前の DCV 3DAA 及び DCV 3DAA + RBV 療法の投与期間中の安全性：治験薬投与例（処置及び投与期間別）

|                                           | Number (%) of Subjects               |                                       |                        |                                     |                                      |                        |                        |                                            |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------------|
|                                           | DCV 3DAA<br>12 Weeks of Treatment    |                                       |                        | DCV 3DAA<br>24 Weeks of Treatment   |                                      |                        | DCV 3DAA<br>Overall    | DCV 3DAA + RBV<br>12 Weeks of<br>Treatment |
|                                           | Groups<br>2, 5, 7, 9                 | Groups<br>4, 6, 8, 10                 | Groups<br>2, 4, 5 - 10 | Groups<br>1, 11                     | Groups<br>3, 12                      | Groups<br>1, 3, 11, 12 | All except<br>Group 13 | Group 13                                   |
| Adverse Events                            | BMS-791325<br>75 mg BID<br>(N = 118) | BMS-791325<br>150 mg BID<br>(N = 125) | Total<br>(N = 243)     | BMS-791325<br>75 mg BID<br>(N = 28) | BMS-791325<br>150 mg BID<br>(N = 28) | Total<br>(N = 56)      | (N = 299)              | BMS-791325<br>75 mg BID<br>(N = 21)        |
| Serious AEs <sup>a</sup>                  | 2 (1.7)                              | 2 (1.6)                               | 4 (1.6)                | 1 (3.6)                             | 2 (7.1)                              | 3 (5.4)                | 7 (2.3)                | 0                                          |
| AEs Leading to Discon. <sup>b</sup>       | 1 (0.8)                              | 2 (1.6)                               | 3 (1.2)                | 0                                   | 0                                    | 0                      | 3 (1.0)                | 0                                          |
| Grade 3/4 AEs <sup>c</sup>                | 1 (0.8)                              | 1 (0.8)                               | 2 (0.8)                | 0                                   | 1 (3.6)                              | 1 (1.8)                | 3 (1.0)                | 0                                          |
| Common AEs ( $\geq 15\%$ in any group)    |                                      |                                       |                        |                                     |                                      |                        |                        |                                            |
| 頭痛                                        | 28 (23.7)                            | 35 (28.0)                             | 63 (25.9)              | 10 (35.7)                           | 7 (25.0)                             | 17 (30.4)              | 80 (26.8)              | 3 (14.3)                                   |
| 下痢                                        | 20 (16.9)                            | 15 (12.0)                             | 35 (14.4)              | 4 (14.3)                            | 3 (10.7)                             | 7 (12.5)               | 42 (14.0)              | 3 (14.3)                                   |
| 疲労                                        | 15 (12.7)                            | 11 (8.8)                              | 26 (10.7)              | 6 (21.4)                            | 4 (14.3)                             | 10 (17.9)              | 36 (12.0)              | 4 (19.0)                                   |
| <b>Grade 3/4 Laboratory Abnormalities</b> |                                      |                                       |                        |                                     |                                      |                        |                        |                                            |
| Absolute lymphocytes                      | 1/118 (0.8)                          | 0                                     | 1/242 (0.4)            | 0                                   | 0                                    | 0                      | 1/298 (0.3)            | 0                                          |
| ALT                                       | 0                                    | 0                                     | 0                      | 1/28 (3.6)                          | 1/28 (3.6)                           | 2/56 (3.6)             | 2/299 (0.7)            | 0                                          |
| AST                                       | 1/118 (0.8)                          | 0                                     | 1/243 (0.4)            | 1/28 (3.6)                          | 1/28 (3.6)                           | 2/56 (3.6)             | 3/299 (1.0)            | 0                                          |
| Total bilirubin                           | 0                                    | 1/125 (0.8)                           | 1/243 (0.4)            | 0                                   | 0                                    | 0                      | 1/299 (0.3)            | 0                                          |
| Serum creatinine                          | 1/118 (0.8)                          | 0                                     | 1/241 (0.4)            | 0                                   | 0                                    | 0                      | 1/297 (0.3)            | 0                                          |
| Serum glucose                             | 0                                    | 0                                     | 0                      | 0                                   | 0                                    | 0                      | 0                      | 1/4 (25.0)                                 |
| Fasting serum glucose                     | 1/118 (0.8)                          | 1/122 (0.8)                           | 2/240 (0.8)            | 0                                   | 0                                    | 0                      | 2/295 (0.7)            | 1/21 (4.8)                                 |
| Inorganic phosphorus                      | 0                                    | 2/123 (1.6)                           | 2/241 (0.8)            | 0                                   | 0                                    | 0                      | 2/297 (0.7)            | 0                                          |

AEs - adverse events, ALT - alanine aminotransferase, AST - aspartate aminotransferase, ASV - asunaprevir, BID - twice daily, DAA - direct acting antiviral, DCV - daclatasvir, DCV 3DAA - combination of DCV (60 mg QD or 30 mg BID) plus ASV (200 mg BID) plus BMS-791325 (75 or 150 mg BID), pegIFN alfa - peginterferon alfa, QD - once daily, RBV - ribavirin, SAEs - serious adverse events

<sup>a</sup> SAEs: 12 wks/75 mg (esophageal adenocarcinoma, ureteric calculus), 12 wks/150 mg (chest pain/pleurisy, abdominal wall abscess), 24 wks/75 mg (cervical radiculopathy), 24 wks/150 mg (syncope, psychotic disorder)

<sup>b</sup> AEs leading to discontinuation of study drugs: 12 wks/75 mg (Grade 2 esophageal adenocarcinoma), 12 wks/150 mg (Grade 2 abdominal wall abscess, Grade 2 throat tightness)

<sup>c</sup> Grade 3/4 AEs: 12 wks/75 mg (Grade 3 headache), 12 wks/150 mg (Grade 3 chest pain/pleurisy), 24 wks/150 mg (Grade 3 syncope)

## 薬物動態

以下に薬物動態の結果の要約を示す。

### DCV

- DCV/ASV/BMS-791325 を併用投与したとき、DCV は速やかに吸収され、投与約 2 時間後に C<sub>max</sub> に達した。T<sub>max</sub> の中央値はすべての投与法で同程度であった。
- 以下の比較を行ったところ、DCV の暴露量は同程度であり、暴露量の範囲はほぼ重なっていた。
  - 投与法 1 (DCV 60 mg 1 日 1 回/ASV 200 mg 1 日 2 回/BMS-791325 75 mg 1 日 2 回) と投与法 2 (DCV 60 mg 1 日 1 回/ASV 200 mg 1 日 2 回/BMS-791325 150 mg 1 日 2 回)
  - 投与法 3 (DCV 30 mg 1 日 2 回/ASV 200 mg 1 日 2 回/BMS-791325 75 mg 1 日 2 回) と投与法 4 (DCV 30 mg 1 日 2 回/ASV 200 mg 1 日 2 回/BMS-791325 150 mg 1 日 2 回)
- DCV を 30 mg 1 日 2 回投与したときの 1 日の総暴露量 (AUC(TAU)に基づく) は、60 mg 1 日 1 回投与したときと同程度であった。30 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者の C<sub>max</sub> 値は 60 mg 1 日 1 回投与を受けた被験者の約半分であり、トラフ濃度は数値的に高いか、2 つの投与法間で同程度であった。DCV の 1 日 2 回投与 (1 回 30 mg) では、BMS-791325 及び BMS-794712 又は ASV の暴露量に影響は認められなかった。
- DCV の暴露量は肝硬変を有する被験者と非肝硬変の被験者で同程度であり、暴露量の範囲はほぼ重なっていた。
- DCV はすべての投与群で 7 日目までに定常状態に達した。

### ASV

- DCV/ASV/BMS-791325 を併用投与したとき、ASV は速やかに吸収され、投与約 3 時間後に C<sub>max</sub> に達した。T<sub>max</sub> の中央値はすべての投与法で同程度であった。
- ASV の暴露量には大きなばらつきがあったが、投与法 1 と投与法 2 を比較した場合、及び投与法 3 と投与法 4 を比較した場合、暴露量の範囲はほぼ重なっていた (上記の投与法を参照)。
- 肝硬変を有する被験者における ASV の暴露量には大きなばらつきが認められたが、幾何平均値は非肝硬変の被験者と比べて数値的に高かった。
- ASV はすべての投与群で 7 日目までに定常状態に達した。

### BMS-791325

- DCV/ASV/BMS-791325 を併用投与したとき、BMS-791325 は速やかに吸収され、投与約 2~3 時間後に C<sub>max</sub> に達した。T<sub>max</sub> の中央値はすべての投与法で同程度であった。
- BMS-791325 の用量を 75 mg から 150 mg に増量すると、BMS-791325 の暴露量は約 2 倍に増加した。
- BMS-791325 の暴露量は肝硬変を有する被験者と非肝硬変の被験者で同程度であり、暴露量の範囲はほぼ重なっていた。
- BMS-791325 はすべての投与群で 7 日目までに定常状態に達した。

### BMS-794712 (BMS-791325 の主要活性代謝物)

- BMS-794712 の T<sub>max</sub> の中央値はすべての投与法で約 3 時間であった。
- BMS-791325 の用量を 75 mg から 150 mg に増量すると、BMS-794712 の暴露量は約 2 倍に増加した。
- BMS-794712 の暴露量は肝硬変を有する被験者と非肝硬変の被験者で同程度であり、暴露量の範囲はほぼ重なっていた。
- BMS-794712 はすべての投与群で 7 日目までに定常状態に達した。

- すべての投与法で同程度の代謝比（分子量で補正した BMS-791325 の AUC(TAU)に対する BMS-794712 の AUC(TAU)の比）が認められた（25%～27%）。

#### **BMS-948158（BMS-791325の微量代謝物）**

- BMS-948158 の T<sub>max</sub> の中央値はすべての投与法で 2～6 時間の範囲であった。BMS-948158 についてフル PK サンプルングによるデータが得られた被験者の数は限られていたため（n = 32）、投与法や肝硬変の有無に関して意味のある比較を行うことはできなかった。
- BMS-948158 のトラフ濃度は Group 1～6 では 14 日目までに明らかに定常状態に達したが、他の投与群については、得られたトラフ濃度データが限られているため評価できなかった。

#### **DCV 3DAA への RBV の追加**

- Group 13 では DCV 3DAA を RBV と併用投与し、トラフ濃度のみを収集した。トラフ濃度はばらつきが大きかったため、DCV 3DAA の暴露量に対する RBV の影響の有無に関して意味のある結論を下すことはできなかった。

### **薬力学**

#### **IP-10**

ベースラインの IP-10 の平均血清中濃度が 600 pg/mL を超えていた未治療の被験者 27 例全員と前治療 null responder の 6 例全員が SVR12 を達成したことから、全体として、ベースラインでの IP-10 の平均血清中濃度値はウイルス学的効果と関連があるとは考えられなかった。投与期間中に IP-10 の血清中濃度に顕著な低下が認められ、これは同時にみられた HCV RNA 量の減少と関連があると考えられた。

#### **リンパ球サブセット（B 細胞、CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞及び NK 細胞）**

いずれのリンパ球サブセットでも、投与期間中又は投与後に絶対細胞数の平均値又は中央値にベースラインからの一貫した変化は認められなかった。

#### **IL-28B rs12970860 の SNP**

本試験の未治療の被験者（Group 1～8）のうち、IL-28B の遺伝子型が CC の被験者では 80 例中 2 例（2.5%）に VBT 又はウイルス学的リラプスが認められ、非 CC の被験者では 171 例中 12 例（7.0%）に VBT 又はウイルス学的リラプスが認められた。前治療 null responder では、遺伝子型が CC の被験者は 1 例のみであった。これは、pegIFN $\alpha$  に基づく HCV 治療が無効である被験者に予想されるプロフィールと一致する。

#### **ビリルビントランスポーター遺伝子の SNP**

すべての遺伝子型群について、総ビリルビン又は直接ビリルビンのベースライン値又は投与期間中の最高値とに関連性は認められなかった。

## その他

以下に、本試験で得られた HCV 薬剤耐性に関する主要な結果を示す。

### ベースラインの NS5A 遺伝子多型

- ベースラインの NS5A 遺伝子多型 (M28、Q30、L31 及び／又は Y93) を有する GT-1a の被験者では、これらのベースラインの遺伝子多型を有さない被験者と比べて SVR12 達成割合が低かった。
  - ベースラインの NS5A 遺伝子多型 (M28、Q30、L31 及び／又は Y93) は GT-1a の被験者の 13.2% (234 例中 31 例) に検出された。
  - これらの NS5A 遺伝子多型を有さない被験者とこれらの遺伝子多型を有する被験者で SVR12 達成割合を比較すると、SVR12 達成割合 (mITT アプローチ) は 91.6% (203 例中 186 例) 対 74.2% (31 例中 23 例)、SVR12 達成割合 (補完データを用いたアプローチ) は 92.1% (203 例中 187 例) 対 74.2% (31 例中 23 例) であった。比較のため示すと、GT-1a の全被験者 (未治療例及び前治療 null responder) の SVR12 達成割合は 89.3% (234 例中 209 例) (mITT アプローチ) 及び 89.7% (234 例中 210 例) (補完データを用いたアプローチ) であった。
- ベースラインの NS5A 遺伝子多型は、GT-1b 又は GT-4 の被験者における全体の SVR12 達成割合に影響を及ぼすとは考えられなかった。
  - GT-1b の被験者では、L31M 及び Y93 ヒスチジン (H) のベースラインの NS5A 遺伝子多型はそれぞれ 4.9% (61 例中 3 例) 及び 11.5% (61 例中 7 例) に検出された。全体の SVR12 達成割合は 93.3% (mITT アプローチ) であったが、1 週間以上の投与を受けた GT-1b の被験者は 100.0% が SVR12 を達成した (補完データを用いたアプローチ)。
  - (LiPA アッセイにより) GT-1b とされた 1 例の被験者はベースラインに NS5A-L31M を有していたが、SVR12 を達成しなかった。この被験者は後に、GT-1L に感染していることが判明した。
  - GT-4 の被験者の 42.9% (21 例中 9 例) に L28 及び／又は L30 のベースラインの NS5A 遺伝子多型が検出された。GT-4 の被験者全体の SVR12 達成割合は、90.5% (mITT アプローチ) 及び 100.0% (補完データを用いたアプローチ) であった。

### ベースラインの NS3 遺伝子多型

- GT-1a の被験者におけるアルギニン (R) 155 のベースラインの NS3 遺伝子多型及び GT-1b の被験者におけるアスパラギン酸 (D) 168 グルタミン酸 (E) のベースラインの NS3 遺伝子多型は、発現率が低かったため、全体の SVR12 達成割合にはほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。
  - R155 の NS3 遺伝子多型はベースラインに GT-1a の被験者の 0.8% (236 例中 2 例) に検出された。これらの GT-1a の被験者の 50% (2 例中 1 例) で SVR12 が達成された (mITT アプローチ)。
  - NS3-D168E はベースラインに GT-1b の被験者の 1.6% (62 例中 1 例) に検出され、この GT-1b 被験者では SVR12 が達成された。
- GT-4 の被験者では、薬剤耐性に関連するアミノ酸配列の NS3 遺伝子多型は検出されなかった。

### ベースラインの NS5B 遺伝子多型

- アラニン (A) 421 のベースラインの NS5B 遺伝子多型は、GT-1a 又は GT-1b の被験者の SVR12 達成割合に影響を及ぼすとは考えられなかった。
  - ベースラインの NS5B-A421 バリン (V) は、GT-1a の被験者の 18.5% (232 例中 43 例) 及び GT-1b の被験者の 8.5% (59 例中 5 例) に検出された。

- GT-1a の被験者では、SVR12 (mITT アプローチ) を達成した割合は A421V を有する被験者の 90.7% (43 例中 39 例) に対し、この変異を有さない被験者では 88.9% (189 例中 168 例) であった。また、SVR12 達成割合 (補完データを用いたアプローチ) は、A421V を有する被験者の 93.0% (43 例中 40 例) に対し、この変異を有さない被験者では 88.9% (189 例中 168 例) であった。
- ベースラインに NS5B-A421V を有していた GT-1b の被験者はすべて、1 週間以上の投与を受け、治療効果が認められた。
- GT-4 の被験者では、薬剤耐性に関連するアミノ酸配列の NS5B 遺伝子多型は検出されなかった。

#### ベースラインの NS5A/NS3/NS5B 遺伝子多型の組み合わせ

- ウイルス学的無効に関連するベースラインの NS5A/NS3/NS5B 遺伝子多型の組み合わせがあるとは考えられなかった。なお、ウイルス学的無効 (VBT 又はウイルス学的リラプス) が認められた被験者の数は限られていた。

#### ウイルス学的無効の時点での NS5A/NS3/NS5B 耐性関連変異の組み合わせ

- ウイルス学的無効が認められた被験者では概して 2 つ又は 3 つの耐性関連変異が同時に検出された。
- GT-1a の被験者では、ウイルス学的無効の時点で同時に検出された耐性関連変異の最も多くみられた組み合わせは、被験者の 72.2% (18 例中 13 例) で検出された NS5A-Q30 と NS3-R155、被験者の 44.4% (18 例中 8 例) で検出された NS5A-Q30、NS3-R155 及び NS5B-プロリン (P) 495 であった。
- ウイルス学的無効が認められた GT-1L の 1 例で、NS5A-L28M、NS5A-R30Q、NS5A-L31M、NS5A-Y93 シス테인 (C)、NS3-R155K 及び NS5B-P495 セリン (S) の耐性関連変異が同時に検出された。

#### NS5A/NS3/NS5B 耐性関連変異の持続性

- シグネチャーNS5A 耐性関連変異の発現は一般的に投与終了 48 週後まで持続したのに対し、シグネチャーNS3 耐性関連変異及び NS5B 耐性関連変異は多くの場合ベースラインの配列に置換されるか、検出されなかった。
- 投与終了 48 週後まで観察した被験者において、
  - NS5A 耐性関連変異が発現した無効例 11 例のうち、シグネチャーNS5A 耐性関連変異がベースラインの配列で完全に置換された被験者はなく、ベースラインの配列で部分的に置換された被験者は 27.3% (11 例中 3 例) であった。また、別の GT-1a の被験者 1 例でベースライン時と投与終了 48 週後に NS5A-M28V が検出された。
  - シグネチャーNS3 耐性関連変異の発現が認められた無効例 11 例のうち、36.4% (11 例中 4 例) ではシグネチャーNS3 耐性関連変異がベースラインの配列で完全に置換され、18.2% (11 例中 2 例) では部分的に置換され、45.5% (11 例中 5 例) では置換はみられなかった。また、別の 2 例の被験者でベースライン時と投与終了 48 週後に NS3-Q80K が検出された。
  - NS5B 耐性関連変異が発現した無効例 3 例のうち、66.7% (3 例中 2 例) では投与終了 48 週後までにシグネチャーNS5B 耐性関連変異がベースラインの配列で完全に置換され、33.3% (3 例中 1 例) ではベースラインの配列で部分的に置換された。また、別の 4 例の被験者ではウイルス学的無効の時点で NS5B 耐性関連変異は検出されなかった。



## 結論

以下に、HCV GT-1 及び GT-4 の未治療例並びに HCV GT-1 の前治療 null responder の治療としての DCV 3DAA 併用投与の安全性及び抗ウイルス活性に関する結論を示す。

- DCV 3DAA での SVR12 達成割合（補完データを用いたアプローチ）は、GT-1 の未治療例（91% 以上）及び GT-4 の未治療例（100.0%）で高かった。
  - 投与期間（12 週間又は 24 週間）、BMS-791325 の用量（75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回）、DCV の投与法（1 日 1 回又は 1 日 2 回）、ウイルスサブタイプ（-1a 又は -1b）、代償性肝硬変、IL-28B rs12979860 の遺伝子型（非 CC）に関係なく、有効性は高かった。
- DCV 3DAA での SVR12 達成割合は GT-1 の前治療 null responder で高かった（91.3%）。これらの被験者では治療選択肢が限られている。
  - 投与期間（12 週間又は 24 週間）、BMS-791325 の用量（75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回）、ウイルスサブタイプ（-1a 又は -1b）、代償性肝硬変、IL-28B rs12979860 の遺伝子型（非 CC）に関係なく、有効性は高かった。
- 本試験では、投与終了 12 週後のウイルス学的無効の全体での割合は低かった（8.1%）。
- DCV 3DAA を投与したとき、DCV、ASV、BMS-791325 及び BMS-794712 の薬物動態は 7 日目までに定常状態に達した。
- DCV 及び ASV の定常状態の暴露量は、BMS-791325 75 mg 1 日 2 回で DCV 3DAA を投与したときと、BMS-791325 150 mg 1 日 2 回で DCV 3DAA を投与したときで同程度であった。同様に、ASV、BMS-791325 及び BMS-794712 の暴露量は、DCV を 60 mg 1 日 1 回で投与したときと 30 mg 1 日 2 回で投与したときで同程度であった。
- BMS-791325 及び BMS-794712 の暴露量は、BMS-791325 150 mg 1 日 2 回で DCV 3DAA を投与したときには BMS-791325 75 mg 1 日 2 回で DCV 3DAA を投与したときと比べて約 2 倍高かった。
- DCV、BMS-791325 及び BMS-794712 の暴露量は、肝硬変を有する被験者と非肝硬変の被験者でおおむね同程度であった。肝硬変を有する被験者における ASV の暴露量の幾何平均値は、非肝硬変の被験者と比べて数値的に高く、暴露量のばらつきが大きかった。
- 全体として、GT-1a の被験者での SVR12 達成割合（補完データを用いたアプローチ）は、ベースラインに M28、Q30、L31 及び Y93 の NS5A 耐性関連変異を有さない被験者の方がこれらの NS5A 耐性関連変異を有する被験者と比べて高かった（92.1%対 74.2%）。なお、GT-1a の被験者ではベースラインの NS5A 耐性関連変異が全体の SVR12 達成割合（補完データを用いたアプローチ）（89.7%）に及ぼす影響は小さかった。ベースラインの NS3 耐性関連変異及び NS5B 耐性関連変異は SVR12 達成割合に重要な影響を及ぼさなかった。
- DCV 3DAA の併用投与は、投与期間（12 週間又は 24 週間）や BMS-791325 の用量（75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回）にかかわらず、おおむね安全であり、忍容性も良好であった。
- DCV 3DAA に RBV を追加しても有効性は上昇しなかったが、RBV に関連した有害事象の発現割合は増加すると考えられた。

APPENDIX 1 5%以上の被験者に認められた有害事象 (AI443014 試験、治験薬投与例)

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 14 ( 87.5)      | 14 ( 87.5)      | 13 ( 81.3)      | 15 ( 83.3)      | 60 ( 75.0)      | 65 ( 75.6)      | 7 ( 63.6)       | 8 ( 80.0)       | 7 ( 63.6)       | 8 ( 72.7)        | 12 (100.0)       | 12 (100.0)       | 13 ( 61.9)       | 248 ( 77.5)    |
| 胃腸障害                                         | 5 ( 31.3)       | 8 ( 50.0)       | 8 ( 50.0)       | 10 ( 55.6)      | 29 ( 36.3)      | 32 ( 37.2)      | 1 ( 9.1)        | 4 ( 40.0)       | 4 ( 36.4)       | 3 ( 27.3)        | 4 ( 33.3)        | 3 ( 25.0)        | 6 ( 28.6)        | 117 ( 36.6)    |
| 下痢                                           | 2 ( 12.5)       | 6 ( 37.5)       | 2 ( 12.5)       | 1 ( 5.6)        | 12 ( 15.0)      | 13 ( 15.1)      | 0               | 1 ( 10.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 45 ( 14.1)     |
| 悪心                                           | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 2 ( 12.5)       | 4 ( 22.2)       | 10 ( 12.5)      | 7 ( 8.1)        | 1 ( 9.1)        | 2 ( 20.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 9.5)         | 34 ( 10.6)     |
| 上腹部痛                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 3 ( 18.8)       | 2 ( 11.1)       | 2 ( 2.5)        | 4 ( 4.7)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 15 ( 4.7)      |
| 腹痛                                           | 0               | 0               | 3 ( 18.8)       | 4 ( 22.2)       | 4 ( 5.0)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 13 ( 4.1)      |
| 鼓腸                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 6 ( 7.0)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 10 ( 3.1)      |
| 歯痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 3 ( 18.8)       | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 9 ( 2.8)       |
| 腹部膨満                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 4 ( 5.0)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 7 ( 2.2)       |
| 便秘                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 2.2)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 嘔吐                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 6 ( 1.9)       |
| 消化不良                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 5 ( 1.6)       |
| 下腹部痛                                         | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 口内乾燥                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 裂孔ヘルニア                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 口唇のひび割れ                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 食中毒                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 胃炎                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 消化管運動障害                                      | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 神経系障害                                        | 5 ( 31.3)       | 6 ( 37.5)       | 5 ( 31.3)       | 6 ( 33.3)       | 23 ( 28.8)      | 27 ( 31.4)      | 3 ( 27.3)       | 6 ( 60.0)       | 3 ( 27.3)       | 3 ( 27.3)        | 6 ( 50.0)        | 5 ( 41.7)        | 5 ( 23.8)        | 103 ( 32.2)    |
| 頭痛                                           | 4 ( 25.0)       | 6 ( 37.5)       | 4 ( 25.0)       | 4 ( 22.2)       | 17 ( 21.3)      | 24 ( 27.9)      | 2 ( 18.2)       | 4 ( 40.0)       | 3 ( 27.3)       | 3 ( 27.3)        | 6 ( 50.0)        | 3 ( 25.0)        | 3 ( 14.3)        | 83 ( 25.9)     |
| 浮動性めまい                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 2 ( 16.7)        | 2 ( 9.5)         | 12 ( 3.8)      |
| 注意力障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 1 ( 4.8)         | 7 ( 2.2)       |
| 味覚異常                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 片頭痛                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| 錯感覚                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 感覚鈍麻                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 睡眠の質低下                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 傾眠                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 20.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 振戦                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 平衡障害                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 灼熱感                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 坐骨神経痛                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Hepatitis C  
beclabuvir

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 6 ( 37.5)       | 8 ( 50.0)       | 2 ( 12.5)       | 6 ( 33.3)       | 17 ( 21.3)      | 11 ( 12.8)      | 2 ( 18.2)       | 3 ( 30.0)       | 6 ( 54.5)       | 2 ( 18.2)        | 8 ( 66.7)        | 4 ( 33.3)        | 5 ( 23.8)        | 80 ( 25.0)     |
| 疲労                                           | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 12 ( 15.0)      | 7 ( 8.1)        | 0               | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 2 ( 18.2)        | 4 ( 33.3)        | 4 ( 33.3)        | 4 ( 19.0)        | 40 ( 12.5)     |
| 無力症                                          | 2 ( 12.5)       | 3 ( 18.8)       | 2 ( 12.5)       | 4 ( 22.2)       | 0               | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 17 ( 5.3)      |
| 疼痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 11 ( 3.4)      |
| 発熱                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 8 ( 2.5)       |
| インフルエンザ様疾患                                   | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 5 ( 1.6)       |
| 悪寒                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 胸痛                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 活力増進                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 易刺激性                                         | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 倦怠感                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 腋窩痛                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 注射部位内出血                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 非心臓性胸痛                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 不活発                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 6 ( 37.5)       | 4 ( 25.0)       | 2 ( 12.5)       | 3 ( 16.7)       | 21 ( 26.3)      | 14 ( 16.3)      | 2 ( 18.2)       | 2 ( 20.0)       | 3 ( 27.3)       | 2 ( 18.2)        | 6 ( 50.0)        | 4 ( 33.3)        | 3 ( 14.3)        | 72 ( 22.5)     |
| 上気道感染                                        | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 8 ( 10.0)       | 3 ( 3.5)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 2 ( 16.7)        | 2 ( 16.7)        | 1 ( 4.8)         | 21 ( 6.6)      |
| 鼻咽頭炎                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 6 ( 7.5)        | 5 ( 5.8)        | 2 ( 18.2)       | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 18 ( 5.6)      |
| 副鼻腔炎                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 5 ( 5.8)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 2 ( 9.5)         | 9 ( 2.8)       |
| 気管支炎                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 6 ( 1.9)       |
| インフルエンザ                                      | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 尿路感染                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 歯膿瘍                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 胃腸炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 口腔ヘルペス                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 2 ( 0.6)       |
| せつ                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 歯肉炎                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 感染                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 喉頭炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 限局性感染                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 中耳炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 爪囲炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽頭炎                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肺炎                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 鼻炎                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 扁桃炎                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 外陰部腔カンジダ症                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 外陰腔真菌感染                                      | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Hepatitis C  
beclabuvir

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 5 ( 31.3)       | 3 ( 18.8)       | 7 ( 43.8)       | 2 ( 11.1)       | 8 ( 10.0)       | 16 ( 18.6)      | 2 ( 18.2)       | 2 ( 20.0)       | 3 ( 27.3)       | 1 ( 9.1)         | 6 ( 50.0)        | 4 ( 33.3)        | 0                | 59 ( 18.4)     |
| 関節痛                                          | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 2 ( 11.1)       | 4 ( 5.0)        | 4 ( 4.7)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 0                | 18 ( 5.6)      |
| 筋肉痛                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 13 ( 4.1)      |
| 背部痛                                          | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 12 ( 3.8)      |
| 四肢痛                                          | 0               | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 6 ( 7.0)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 11 ( 3.4)      |
| 筋痙縮                                          | 2 ( 12.5)       | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 筋骨格痛                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 顎関節症候群                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 関節炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 椎間板障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 椎間板突出                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 関節腫脹                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋緊張                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格系胸痛                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格硬直                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 頸部痛                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 変形性関節症                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 顎痛                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 腱炎                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 4 ( 25.0)       | 5 ( 31.3)       | 3 ( 18.8)       | 3 ( 16.7)       | 5 ( 6.3)        | 12 ( 14.0)      | 2 ( 18.2)       | 3 ( 30.0)       | 1 ( 9.1)        | 2 ( 18.2)        | 4 ( 33.3)        | 5 ( 41.7)        | 4 ( 19.0)        | 53 ( 16.6)     |
| そう痒症                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 8 ( 9.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 2 ( 18.2)        | 2 ( 16.7)        | 2 ( 16.7)        | 0                | 22 ( 6.9)      |
| 脱毛症                                          | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 10 ( 3.1)      |
| 発疹                                           | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 10 ( 3.1)      |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 寝汗                                           | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 接触性皮膚炎                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| ざ瘡                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 全身性そう痒症                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 冷汗                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 紅斑                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 過角化                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 汗疹                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 全身性皮疹                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚病変                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 精神障害                                         | 3 ( 18.8)       | 4 ( 25.0)       | 2 ( 12.5)       | 3 ( 16.7)       | 6 ( 7.5)        | 10 ( 11.6)      | 4 ( 36.4)       | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 3 ( 25.0)        | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 42 ( 13.1)     |
| 不眠症                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 4 ( 5.0)        | 7 ( 8.1)        | 4 ( 36.4)       | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 2 ( 9.5)         | 23 ( 7.2)      |
| うつ病                                          | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 10 ( 3.1)      |
| 不安                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 9 ( 2.8)       |
| 激越                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Hepatitis C  
beclabuvir

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 注意欠陥多動性障害                                    | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 双極性障害                                        | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| リビドー亢進                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 睡眠障害                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 夢遊症                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| ストレス                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 8 ( 10.0)       | 12 ( 14.0)      | 0               | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 1 ( 9.1)         | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 5 ( 23.8)        | 38 ( 11.9)     |
| 咳嗽                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 5 ( 6.3)        | 7 ( 8.1)        | 0               | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 20 ( 6.3)      |
| 口腔咽頭痛                                        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 8 ( 2.5)       |
| 呼吸困難                                         | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 3 ( 14.3)        | 6 ( 1.9)       |
| 鼻漏                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 鼻閉                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 気道うっ血                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 副鼻腔うっ血                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 咽喉乾燥                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 鼻痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽喉刺激感                                        | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 臨床検査                                         | 2 ( 12.5)       | 3 ( 18.8)       | 1 ( 6.3)        | 2 ( 11.1)       | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 2 ( 18.2)       | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 18 ( 5.6)      |
| 血中クレアチニン増加                                   | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 心電図QT延長                                      | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 肝酵素上昇                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 脾触知                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 体重増加                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 心電図QRS群延長                                    | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心電図T波逆転                                      | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼圧上昇                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝機能検査異常                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 季肋下肝触知                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 寄生虫検査陽性                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| ブドウ球菌検査陽性                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 体重減少                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血管障害                                         | 3 ( 18.8)       | 0               | 2 ( 12.5)       | 2 ( 11.1)       | 1 ( 1.3)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 15 ( 4.7)      |
| 高血圧                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 6 ( 1.9)       |
| ほてり                                          | 2 ( 12.5)       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 潮紅                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 低血圧                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 血腫                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 起立性低血圧                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 静脈瘤                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 代謝および栄養障害                                    | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 3 ( 14.3)        | 13 ( 4.1)      |
| 食欲減退                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 11 ( 3.4)      |
| 脱水                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 低脂血症                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 11.1)       | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 4.8)         | 9 ( 2.8)       |
| 靱帯捻挫                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 手骨折                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 2 ( 0.6)       |
| 転倒                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 頭部損傷                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 人による咬傷                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 交通事故                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 耳および迷路障害                                     | 0               | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 8 ( 2.5)       |
| 耳痛                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 耳鳴                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 頭位性回転性めまい                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 腎および尿路障害                                     | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 2.2)       |
| 頻尿                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 夜間頻尿                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 尿異常                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 6 ( 1.9)       |
| 血小板減少症                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| リンパ節症                                        | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 眼障害                                          | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 眼痛                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 霧視                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 眼瞼痙攣                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼そう痒症                                        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心臓障害                                         | 0               | 0               | 3 ( 18.8)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 動悸                                           | 0               | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 狭心症                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 右脚ブロック                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 良性前立腺肥大症                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 勃起不全                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 性器灼熱感                                        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 月経前症候群                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 前立腺炎                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝胆道系障害                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 肝腫大                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 免疫系障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 季節性アレルギー                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 内分泌障害                                        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 甲状腺機能低下症                                     | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

-----  
 Note: Events reported prior to or on the day of first dose of rescue therapy are included.

MedDRA Version: 16.1

Treatment Code: Group 1=DCV QD/ASV/325 75mg 24W GT-1 Naive, Group 2=DCV QD/ASV/325 75mg 12W GT-1 Naive,  
 Group 3=DCV QD/ASV/325 150mg 24W GT-1 Naive, Group 4=DCV QD/ASV/325 150mg 12W GT-1 Naive, Group 5=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-1 Naive,  
 Group 6=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-1 Naive, Group 7=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-4 Naive, Group 8=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-4 Naive,  
 Group 9=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-1 Null, Group 10=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-1 Null, Group 11=DCV/ASV/325 75mg 24W GT-1 Null,  
 Group 12=DCV/ASV/325 150mg 24W GT-1 Null, Group 13=DCV/ASV/325 75mg+RBV 12W GT-1 Naive

Program Source: /project24/bms212058/stats/primary/prog/tables/rt-ae-socpt.sas

28APR14:22:27

APPENDIX 2 治験薬投与中（pegIFNα/RBV の追加投与前）に認められたすべての有害事象（AI443014 試験、治験薬投与例）

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 14 ( 87.5)      | 14 ( 87.5)      | 13 ( 81.3)      | 15 ( 83.3)      | 64 ( 80.0)      | 70 ( 81.4)      | 7 ( 63.6)       | 8 ( 80.0)       | 7 ( 63.6)       | 8 ( 72.7)        | 12 (100.0)       | 12 (100.0)       | 14 ( 66.7)       | 258 ( 80.6)    |
| 胃腸障害                                         | 5 ( 31.3)       | 8 ( 50.0)       | 8 ( 50.0)       | 10 ( 55.6)      | 31 ( 38.8)      | 32 ( 37.2)      | 1 ( 9.1)        | 4 ( 40.0)       | 4 ( 36.4)       | 3 ( 27.3)        | 4 ( 33.3)        | 3 ( 25.0)        | 6 ( 28.6)        | 119 ( 37.2)    |
| 下痢                                           | 2 ( 12.5)       | 6 ( 37.5)       | 2 ( 12.5)       | 1 ( 5.6)        | 12 ( 15.0)      | 13 ( 15.1)      | 0               | 1 ( 10.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 45 ( 14.1)     |
| 悪心                                           | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 2 ( 12.5)       | 4 ( 22.2)       | 10 ( 12.5)      | 7 ( 8.1)        | 1 ( 9.1)        | 2 ( 20.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 9.5)         | 34 ( 10.6)     |
| 上腹部痛                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 3 ( 18.8)       | 2 ( 11.1)       | 2 ( 2.5)        | 4 ( 4.7)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 15 ( 4.7)      |
| 腹痛                                           | 0               | 0               | 3 ( 18.8)       | 4 ( 22.2)       | 4 ( 5.0)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 13 ( 4.1)      |
| 鼓腸                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 6 ( 7.0)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 10 ( 3.1)      |
| 歯痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 3 ( 18.8)       | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 9 ( 2.8)       |
| 腹部膨満                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 4 ( 5.0)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 7 ( 2.2)       |
| 便秘                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 2.2)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 嘔吐                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 6 ( 1.9)       |
| 消化不良                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 5 ( 1.6)       |
| 下腹部痛                                         | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 口内乾燥                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 嚥下障害                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 裂孔ヘルニア                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 腹水                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 口唇のひび割れ                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 変色便                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 食中毒                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 胃炎                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 消化管運動障害                                      | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血便排泄                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 口唇水疱                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 口内炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 神経系障害                                        | 5 ( 31.3)       | 6 ( 37.5)       | 5 ( 31.3)       | 6 ( 33.3)       | 24 ( 30.0)      | 28 ( 32.6)      | 3 ( 27.3)       | 6 ( 60.0)       | 3 ( 27.3)       | 3 ( 27.3)        | 6 ( 50.0)        | 5 ( 41.7)        | 5 ( 23.8)        | 105 ( 32.8)    |
| 頭痛                                           | 4 ( 25.0)       | 6 ( 37.5)       | 4 ( 25.0)       | 4 ( 22.2)       | 17 ( 21.3)      | 24 ( 27.9)      | 2 ( 18.2)       | 4 ( 40.0)       | 3 ( 27.3)       | 3 ( 27.3)        | 6 ( 50.0)        | 3 ( 25.0)        | 3 ( 14.3)        | 83 ( 25.9)     |
| 浮動性めまい                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 2 ( 16.7)        | 2 ( 9.5)         | 12 ( 3.8)      |
| 注意力障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 1 ( 4.8)         | 7 ( 2.2)       |
| 味覚異常                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 片頭痛                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| 記憶障害                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 錯感覚                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 感覚鈍麻                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 睡眠の質低下                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 傾眠                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 20.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Hepatitis C

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 振戦                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 健忘                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 平衡障害                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 灼熱感                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 頸髄神経根障害                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 糖尿病性ニューロパチー                                  | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 知覚過敏                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 嗜眠                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 坐骨神経痛                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 失神                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 一般・全身障害および投与部位<br>の状態                        | 6 ( 37.5)       | 8 ( 50.0)       | 2 ( 12.5)       | 6 ( 33.3)       | 20 ( 25.0)      | 13 ( 15.1)      | 2 ( 18.2)       | 3 ( 30.0)       | 6 ( 54.5)       | 2 ( 18.2)        | 8 ( 66.7)        | 4 ( 33.3)        | 5 ( 23.8)        | 85 ( 26.6)     |
| 疲労                                           | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 12 ( 15.0)      | 7 ( 8.1)        | 0               | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 2 ( 18.2)        | 4 ( 33.3)        | 4 ( 33.3)        | 4 ( 19.0)        | 40 ( 12.5)     |
| 無力症                                          | 2 ( 12.5)       | 3 ( 18.8)       | 2 ( 12.5)       | 4 ( 22.2)       | 0               | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 17 ( 5.3)      |
| 疼痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 11 ( 3.4)      |
| 発熱                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 8 ( 2.5)       |
| インフルエンザ様疾患                                   | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 5 ( 1.6)       |
| 胸痛                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 悪寒                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 活力増進                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 易刺激性                                         | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 倦怠感                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 局所腫脹                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 腋窩痛                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 嚢胞                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 注射部位内出血                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 非心臓性胸痛                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 浮腫                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 末梢性浮腫                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 不活発                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 6 ( 37.5)       | 4 ( 25.0)       | 2 ( 12.5)       | 3 ( 16.7)       | 23 ( 28.8)      | 19 ( 22.1)      | 2 ( 18.2)       | 2 ( 20.0)       | 3 ( 27.3)       | 2 ( 18.2)        | 6 ( 50.0)        | 4 ( 33.3)        | 4 ( 19.0)        | 80 ( 25.0)     |
| 上気道感染                                        | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 8 ( 10.0)       | 3 ( 3.5)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 2 ( 16.7)        | 2 ( 16.7)        | 1 ( 4.8)         | 21 ( 6.6)      |
| 鼻咽頭炎                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 6 ( 7.5)        | 5 ( 5.8)        | 2 ( 18.2)       | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 18 ( 5.6)      |
| 副鼻腔炎                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 5 ( 5.8)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 2 ( 9.5)         | 9 ( 2.8)       |
| 気管支炎                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 6 ( 1.9)       |
| インフルエンザ                                      | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 尿路感染                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 歯膿瘍                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 胃腸炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 口腔ヘルペス                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 2 ( 0.6)       |
| 気道感染                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 歯感染                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 腹壁膿瘍                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 蜂巣炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 真菌感染                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| せつ                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 歯肉炎                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 感染                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 喉頭炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 限局性感染                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 中耳炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 爪囲炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽頭炎                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肺炎                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 鼻炎                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 扁桃炎                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 気管気管支炎                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| ウイルス感染                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 外陰部腔カンジダ症                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 外陰腔真菌感染                                      | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 5 ( 31.3)       | 3 ( 18.8)       | 7 ( 43.8)       | 2 ( 11.1)       | 9 ( 11.3)       | 16 ( 18.6)      | 2 ( 18.2)       | 2 ( 20.0)       | 3 ( 27.3)       | 1 ( 9.1)         | 6 ( 50.0)        | 4 ( 33.3)        | 0                | 60 ( 18.8)     |
| 関節痛                                          | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 2 ( 11.1)       | 4 ( 5.0)        | 4 ( 4.7)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 0                | 18 ( 5.6)      |
| 筋肉痛                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 13 ( 4.1)      |
| 背部痛                                          | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 12 ( 3.8)      |
| 四肢痛                                          | 0               | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 6 ( 7.0)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 11 ( 3.4)      |
| 筋痙縮                                          | 2 ( 12.5)       | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 筋骨格痛                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 顎関節症候群                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 関節炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 椎間板障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 椎間板突出                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 関節腫脹                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋緊張                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋力低下                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格系胸痛                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格硬直                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 頸部痛                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 変形性関節症                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 顎痛                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 腱炎                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 4 ( 25.0)       | 5 ( 31.3)       | 3 ( 18.8)       | 3 ( 16.7)       | 8 ( 10.0)       | 12 ( 14.0)      | 2 ( 18.2)       | 3 ( 30.0)       | 1 ( 9.1)        | 2 ( 18.2)        | 4 ( 33.3)        | 5 ( 41.7)        | 5 ( 23.8)        | 57 ( 17.8)     |
| そう痒症                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 8 ( 9.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 2 ( 18.2)        | 2 ( 16.7)        | 2 ( 16.7)        | 0                | 22 ( 6.9)      |
| 脱毛症                                          | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 10 ( 3.1)      |
| 発疹                                           | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 10 ( 3.1)      |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 寝汗                                           | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 接触性皮膚炎                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| ざ瘡                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 全身性そう痒症                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 冷汗                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| ざ瘡様皮膚炎                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 紅斑                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 多汗症                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 過角化                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 汗疹                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 全身性皮疹                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 丘疹性皮疹                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 酒さ                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚病変                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚臭異常                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 精神障害                                         | 3 ( 18.8)       | 4 ( 25.0)       | 2 ( 12.5)       | 3 ( 16.7)       | 8 ( 10.0)       | 11 ( 12.8)      | 4 ( 36.4)       | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 3 ( 25.0)        | 2 ( 16.7)        | 3 ( 14.3)        | 46 ( 14.4)     |
| 不眠症                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 4 ( 5.0)        | 7 ( 8.1)        | 4 ( 36.4)       | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 2 ( 9.5)         | 23 ( 7.2)      |
| うつ病                                          | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 10 ( 3.1)      |
| 不安                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 9 ( 2.8)       |
| 異常な夢                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 激越                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 注意欠陥多動性障害                                    | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 双極性障害                                        | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 感情の平板化                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 悲嘆反応                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| リビドー減退                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| リビドー亢進                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 悪夢                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 妄想症                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 精神病性障害                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 読字障害                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 睡眠障害                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 夢遊症                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| ストレス                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Hepatitis C  
beclabuvir

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 呼吸器、胸部および縦隔障害                                | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 8 ( 10.0)       | 15 ( 17.4)      | 0               | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 1 ( 9.1)         | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 5 ( 23.8)        | 41 ( 12.8)     |
| 咳嗽                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 5 ( 6.3)        | 7 ( 8.1)        | 0               | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 20 ( 6.3)      |
| 口腔咽頭痛                                        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 8 ( 2.5)       |
| 呼吸困難                                         | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 3 ( 14.3)        | 6 ( 1.9)       |
| 鼻漏                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 鼻閉                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 気道うっ血                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 副鼻腔うっ血                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 無気肺                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽喉乾燥                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 鼻出血                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 胸膜炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 胸膜痛                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 鼻痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽喉刺激感                                        | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽喉絞扼感                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 臨床検査                                         | 2 ( 12.5)       | 3 ( 18.8)       | 1 ( 6.3)        | 2 ( 11.1)       | 3 ( 3.8)        | 7 ( 8.1)        | 2 ( 18.2)       | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 23 ( 7.2)      |
| 血中クレアチニン増加                                   | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 心電図 QT 延長                                    | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 肝酵素上昇                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 脾触知                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 体重増加                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 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               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 抱合ビリルビン増加                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血中カルシウム増加                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血中ブドウ糖増加                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血中尿素増加                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心電図異常                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心電図 QRS 群延長                                  | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心電図 T 波逆転                                    | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心拍数増加                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼圧上昇                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝機能検査異常                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 季肋下肝触知                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 寄生虫検査陽性                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| ブドウ球菌検査陽性                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 体重減少                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 尿中白血球                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 11.1)       | 5 ( 6.3)        | 4 ( 4.7)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 4.8)         | 17 ( 5.3)      |
| 裂傷                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 靱帯捻挫                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 手骨折                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 2 ( 0.6)       |
| サンバーン                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 挫傷                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 擦過傷                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 転倒                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 頭部損傷                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 人による咬傷                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 四肢損傷                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肉離れ                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 外傷後疼痛                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 交通事故                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血管障害                                         | 3 ( 18.8)       | 0               | 2 ( 12.5)       | 2 ( 11.1)       | 1 ( 1.3)        | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 15 ( 4.7)      |
| 高血圧                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 6 ( 1.9)       |
| ほてり                                          | 2 ( 12.5)       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 潮紅                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 低血圧                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 血腫                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 起立性低血圧                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 静脈瘤                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 代謝および栄養障害                                    | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 3 ( 14.3)        | 13 ( 4.1)      |
| 食欲減退                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 11 ( 3.4)      |
| 脱水                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 低脂血症                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 腎および尿路障害                                     | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 7 ( 8.1)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 13 ( 4.1)      |
| 頻尿                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 排尿困難                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 3 ( 3.5)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 尿管結石                                         | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 腎結石症                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 夜間頻尿                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 膿尿                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 尿異常                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼障害                                          | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 4 ( 5.0)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 10 ( 3.1)      |
| 眼痛                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 霧視                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 眼瞼痙攣                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 結膜充血                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 結膜炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 後天性涙道狭窄                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼そう痒症                                        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 羞明                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 視力低下                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 耳および迷路障害                                     | 0               | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 0               | 2 ( 2.5)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 9 ( 2.8)       |
| 耳痛                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 耳鳴                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 耳不快感                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 頭位性回転性めまい                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 7 ( 2.2)       |
| 血小板減少症                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| リンパ節症                                        | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 貧血                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 内出血発生の増加傾向                                   | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 良性前立腺肥大症                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 乳房腫大                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 勃起不全                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 性器灼熱感                                        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 不規則月経                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 月経前症候群                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 前立腺炎                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心臓障害                                         | 0               | 0               | 3 ( 18.8)       | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 動悸                                           | 0               | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 狭心症                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 不整脈                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 右脚ブロック                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝胆道系障害                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| 肝腫大                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 高ビリルビン血症                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 肝圧痛                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 免疫系障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 季節性アレルギー                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 良性、悪性および詳細不明の新<br>生物（嚢胞およびポリープを含<br>む）       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 肝臓血管腫                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 食道腺癌                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 内分泌障害                                        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 甲状腺機能低下症                                     | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

Note: Events reported prior to or on the day of first dose of rescue therapy are included.

MedDRA Version: 16.1

Treatment Code: Group 1=DCV QD/ASV/325 75mg 24W GT-1 Naive, Group 2=DCV QD/ASV/325 75mg 12W GT-1 Naive,  
 Group 3=DCV QD/ASV/325 150mg 24W GT-1 Naive, Group 4=DCV QD/ASV/325 150mg 12W GT-1 Naive, Group 5=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-1 Naive,  
 Group 6=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-1 Naive, Group 7=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-4 Naive, Group 8=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-4 Naive,  
 Group 9=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-1 Null, Group 10=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-1 Null, Group 11=DCV/ASV/325 75mg 24W GT-1 Null,  
 Group 12=DCV/ASV/325 150mg 24W GT-1 Null, Group 13=DCV/ASV/325 75mg+REV 12W GT-1 Naive

Program Source: /project24/bms212058/stats/primary/prog/tables/rt-ae-socpt.sas

28APR14:22:27

**APPENDIX 3** 治験薬投与中（pegIFNα/RBV の追加投与前）に認められた治験薬と関連のあるすべての有害事象（AI443014 試験、治験薬投与例）

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 10 ( 62.5)      | 10 ( 62.5)      | 8 ( 50.0)       | 11 ( 61.1)      | 39 ( 48.8)      | 45 ( 52.3)      | 5 ( 45.5)       | 7 ( 70.0)       | 5 ( 45.5)       | 6 ( 54.5)        | 8 ( 66.7)        | 9 ( 75.0)        | 11 ( 52.4)       | 174 ( 54.4)    |
| 胃腸障害                                         | 3 ( 18.8)       | 7 ( 43.8)       | 6 ( 37.5)       | 6 ( 33.3)       | 19 ( 23.8)      | 18 ( 20.9)      | 1 ( 9.1)        | 3 ( 30.0)       | 2 ( 18.2)       | 1 ( 9.1)         | 2 ( 16.7)        | 3 ( 25.0)        | 6 ( 28.6)        | 77 ( 24.1)     |
| 下痢                                           | 2 ( 12.5)       | 5 ( 31.3)       | 2 ( 12.5)       | 1 ( 5.6)        | 8 ( 10.0)       | 9 ( 10.5)       | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 1 ( 8.3)         | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 34 ( 10.6)     |
| 悪心                                           | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 2 ( 12.5)       | 3 ( 16.7)       | 8 ( 10.0)       | 5 ( 5.8)        | 1 ( 9.1)        | 2 ( 20.0)       | 1 ( 9.1)        | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 9.5)         | 29 ( 9.1)      |
| 上腹部痛                                         | 0               | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 8 ( 2.5)       |
| 鼓腸                                           | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 4 ( 4.7)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 8 ( 2.5)       |
| 腹部膨満                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 腹痛                                           | 0               | 0               | 2 ( 12.5)       | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 消化不良                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 3 ( 0.9)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 下腹部痛                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 歯痛                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 嘔吐                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 2 ( 0.6)       |
| 便秘                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 消化管運動障害                                      | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 口内炎                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 神経系障害                                        | 4 ( 25.0)       | 6 ( 37.5)       | 2 ( 12.5)       | 3 ( 16.7)       | 14 ( 17.5)      | 22 ( 25.6)      | 1 ( 9.1)        | 5 ( 50.0)       | 2 ( 18.2)       | 3 ( 27.3)        | 2 ( 16.7)        | 4 ( 33.3)        | 5 ( 23.8)        | 73 ( 22.8)     |
| 頭痛                                           | 3 ( 18.8)       | 5 ( 31.3)       | 2 ( 12.5)       | 2 ( 11.1)       | 10 ( 12.5)      | 18 ( 20.9)      | 1 ( 9.1)        | 4 ( 40.0)       | 2 ( 18.2)       | 3 ( 27.3)        | 2 ( 16.7)        | 3 ( 25.0)        | 3 ( 14.3)        | 58 ( 18.1)     |
| 浮動性めまい                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 2 ( 9.5)         | 6 ( 1.9)       |
| 味覚異常                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 注意力障害                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 3 ( 0.9)       |
| 片頭痛                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 3 ( 0.9)       |
| 記憶障害                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 睡眠の質低下                                       | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 傾眠                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 20.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 振戦                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 灼熱感                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 知覚過敏                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 嗜眠                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 錯感覚                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 4 ( 25.0)       | 5 ( 31.3)       | 2 ( 12.5)       | 5 ( 27.8)       | 12 ( 15.0)      | 6 ( 7.0)        | 2 ( 18.2)       | 3 ( 30.0)       | 3 ( 27.3)       | 2 ( 18.2)        | 6 ( 50.0)        | 3 ( 25.0)        | 4 ( 19.0)        | 57 ( 17.8)     |
| 疲労                                           | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 9 ( 11.3)       | 3 ( 3.5)        | 0               | 2 ( 20.0)       | 1 ( 9.1)        | 2 ( 18.2)        | 3 ( 25.0)        | 2 ( 16.7)        | 4 ( 19.0)        | 29 ( 9.1)      |
| 無力症                                          | 2 ( 12.5)       | 3 ( 18.8)       | 2 ( 12.5)       | 4 ( 22.2)       | 0               | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 15 ( 4.7)      |
| 疼痛                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 2 ( 20.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 9 ( 2.8)       |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 悪寒                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 発熱                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 活力増進                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 易刺激性                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 倦怠感                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| インフルエンザ様疾患                                   | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 注射部位内出血                                      | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 不活発                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 4 ( 25.0)       | 4 ( 25.0)       | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 5 ( 6.3)        | 9 ( 10.5)       | 1 ( 9.1)        | 3 ( 30.0)       | 1 ( 9.1)        | 0                | 2 ( 16.7)        | 2 ( 16.7)        | 2 ( 9.5)         | 35 ( 10.9)     |
| そう痒症                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 2 ( 2.5)        | 7 ( 8.1)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 1 ( 8.3)         | 2 ( 16.7)        | 0                | 15 ( 4.7)      |
| 脱毛症                                          | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 5 ( 1.6)       |
| 発疹                                           | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 寝汗                                           | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 全身性そう痒症                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| ざ瘡                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 冷汗                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 紅斑                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 多汗症                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 丘疹性皮疹                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚病変                                         | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 皮膚臭異常                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 精神障害                                         | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 2 ( 12.5)       | 2 ( 11.1)       | 4 ( 5.0)        | 6 ( 7.0)        | 3 ( 27.3)       | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 3 ( 14.3)        | 24 ( 7.5)      |
| 不眠症                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 3 ( 3.8)        | 4 ( 4.7)        | 3 ( 27.3)       | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 2 ( 9.5)         | 16 ( 5.0)      |
| 不安                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| うつ病                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| 激越                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| リビドー亢進                                       | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 読字障害                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 睡眠障害                                         | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 0               | 2 ( 12.5)       | 3 ( 18.8)       | 1 ( 5.6)        | 6 ( 7.5)        | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 2 ( 16.7)        | 1 ( 8.3)         | 0                | 17 ( 5.3)      |
| 関節痛                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 2 ( 16.7)        | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 筋肉痛                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 3 ( 3.8)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 6 ( 1.9)       |
| 筋痙縮                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 背部痛                                          | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 筋緊張                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋力低下                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 筋骨格硬直                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 四肢痛                                          | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Hepatitis C  
beclabuvir

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 顎痛                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 0               | 0               | 0               | 0               | 3 ( 3.8)        | 4 ( 4.7)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 0                | 0                | 3 ( 14.3)        | 13 ( 4.1)      |
| 咳嗽                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 2 ( 2.3)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 2 ( 18.2)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 2.2)       |
| 呼吸困難                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 3 ( 14.3)        | 4 ( 1.3)       |
| 鼻漏                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| 咽喉乾燥                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 鼻閉                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 口腔咽頭痛                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 咽喉絞扼感                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 臨床検査                                         | 2 ( 12.5)       | 1 ( 6.3)        | 0               | 1 ( 5.6)        | 2 ( 2.5)        | 3 ( 3.5)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 11 ( 3.4)      |
| 血中クレアチニン増加                                   | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.9)       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 心電図QT延長                                      | 1 ( 6.3)        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 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               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 抱合ビリルビン増加                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血中ブドウ糖増加                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血中尿素増加                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心電図QRS群延長                                    | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 心電図T波逆転                                      | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝酵素上昇                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝機能検査異常                                      | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 体重増加                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 代謝および栄養障害                                    | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 9 ( 2.8)       |
| 食欲減退                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 1 ( 8.3)         | 3 ( 14.3)        | 9 ( 2.8)       |
| 眼障害                                          | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 眼瞼痙攣                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼痛                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 眼そう痒症                                        | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 羞明                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 霧視                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 腎および尿路障害                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 2 ( 2.3)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 1.6)       |
| 頻尿                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 1 ( 10.0)       | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 排尿困難                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 4 ( 1.3)       |
| 副鼻腔炎                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Group 1<br>N=16 | Group 2<br>N=16 | Group 3<br>N=16 | Group 4<br>N=18 | Group 5<br>N=80 | Group 6<br>N=86 | Group 7<br>N=11 | Group 8<br>N=10 | Group 9<br>N=11 | Group 10<br>N=11 | Group 11<br>N=12 | Group 12<br>N=12 | Group 13<br>N=21 | Total<br>N=320 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| 鼻咽頭炎                                         | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)        | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 口腔ヘルペス                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 1 ( 5.6)        | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| 良性前立腺肥大症                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 1 ( 8.3)         | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 性器灼熱感                                        | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 不規則月経                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 月経前症候群                                       | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血管障害                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 2 ( 11.1)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 4 ( 1.3)       |
| ほてり                                          | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 9.1)         | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 潮紅                                           | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 静脈瘤                                          | 0               | 0               | 0               | 1 ( 5.6)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 0               | 0               | 0               | 0               | 2 ( 2.5)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 3 ( 0.9)       |
| 血小板減少症                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 2 ( 0.6)       |
| 貧血                                           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 内出血発生の増加傾向                                   | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 耳および迷路障害                                     | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 耳鳴                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.6)       |
| 心臓障害                                         | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 動悸                                           | 0               | 0               | 1 ( 6.3)        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| 肝胆道系障害                                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 高ビリルビン血症                                     | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 1 ( 4.8)         | 1 ( 0.3)       |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |
| サンバーン                                        | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1 ( 1.2)        | 0               | 0               | 0               | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.3)       |

Note: Events reported prior to or on the day of first dose of rescue therapy are included.

MedDRA Version: 16.1

Treatment Code: Group 1=DCV QD/ASV/325 75mg 24W GT-1 Naive, Group 2=DCV QD/ASV/325 75mg 12W GT-1 Naive,  
 Group 3=DCV QD/ASV/325 150mg 24W GT-1 Naive, Group 4=DCV QD/ASV/325 150mg 12W GT-1 Naive, Group 5=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-1 Naive,  
 Group 6=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-1 Naive, Group 7=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-4 Naive, Group 8=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-4 Naive,  
 Group 9=DCV/ASV/325 75mg 12W GT-1 Null, Group 10=DCV/ASV/325 150mg 12W GT-1 Null, Group 11=DCV/ASV/325 75mg 24W GT-1 Null,  
 Group 12=DCV/ASV/325 150mg 24W GT-1 Null, Group 13=DCV/ASV/325 75mg+RBV 12W GT-1 Naive

Program Source: /project24/bms212058/stats/primary/prog/tables/rt-ae-socpt.sas

28APR14:22:27

## 2.7.6.22 AI443102 試験 (参考資料)

試験の標題：ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 の固定用量配合錠の第 3 相試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：66 施設（米国及びプエルトリコ 43 施設、カナダ 10 施設、オーストラリア 7 施設、フランス 6 施設）

公表文献：Poordad F, Sievert W, Mollison L, Bennett M, Tse E, Bräu N, Levin J, et al, on behalf of the UNITY-1 Study Group. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir and beclabuvir for non-cirrhotic patients with HCV genotype 1 infection. in press. J Am Med Assoc. (CSR 作成時)

試験期間：試験開始日：2013 年 12 月 16 日

試験終了日：2014 年 11 月 18 日

試験の相：第 3 相

### 目的

#### 主要目的

未治療の C 型肝炎被験者における投与終了 12 週後での sustained virologic response（以下、SVR12）達成割合〔投与終了 12 週後の C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）リボ核酸（以下、RNA）量が定量下限未満（検出又は検出せず）であることと定義〕が、ヒストリカルな閾値である 79%より有意に高いことを明らかにする。

#### 副次目的

- 既治療の肝炎被験者における SVR12 達成割合が、ヒストリカルな閾値である 48%より有意に高いことを明らかにする。
- 各コホートで HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合を、投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4 週後〔投与終了 4 週後での sustained virologic response（以下、SVR4）達成割合〕、8 週後〔投与終了 8 週後での sustained virologic response（以下、SVR8）達成割合〕及び 24 週後〔投与終了 24 週後での sustained virologic response（以下、SVR24）達成割合〕の各時点で評価する。
- 各コホートで HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合を、投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4、8、12 及び 24 週後の各時点で評価する。
- 各コホートにおける投与終了時以降までの重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合を指標として、投与中の安全性を評価する。
- 各コホートにおいて貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上であった被験者が、投与中に 10 g/dL 未満となったと定義）が認められた被験者の割合を算出する。
- 各コホートにおける Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常〔Division of AIDS（以下、DAIDS）の分類に基づき、血液学的異常及び肝機能異常を含む〕の発現割合を算出する。
- HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ（1a 又は 1b）別に、各コホートで SVR12 達成割合を評価する。
- インターロイキン 28B（以下、IL28B）の一塩基多型（以下、SNP）である rs12979860 の遺伝子型（CC 又は非 CC）別に、各コホートで SVR12 達成割合を評価する。
- 肝線維化のステージ毎に、各コホートで SVR12 を達成した被験者の割合を評価する。

## 探索的目的

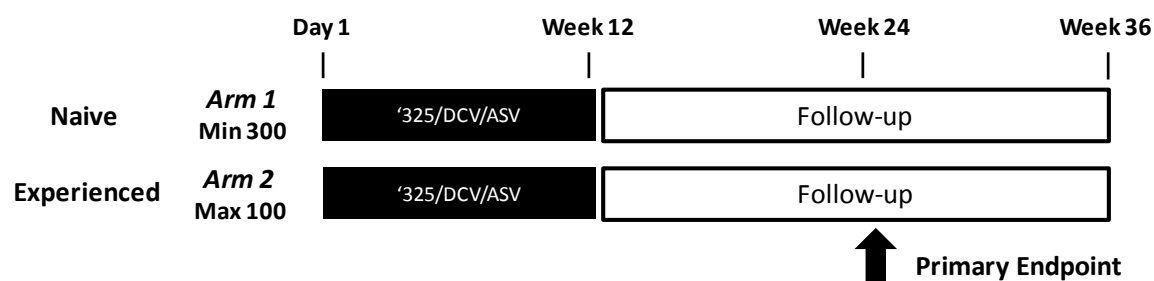
- HCV のウイルス学的無効に関連する耐性変異について評価する。

## 試験デザイン

試験デザインの概略図を Figure 2.7.6.22-1 に示す。本試験は、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎被験者を対象とした 2 コホート、オープンラベル試験であった。1 つのコホートには未治療の被験者を組み入れ、もう 1 つのコホートには既治療の被験者を組み入れた。予定被験者数は約 400 例（未治療例 300 例以上、既治療例最大 100 例）であった。すべての被験者にダクラタスビル（以下、DCV）、アスナプレビル（以下、ASV）及び beclabuvir（以下、BCV）（BMS-791325）の DCV 3DAA の固定用量配合錠（以下、FDC）を 12 週間経口投与した。投与 12 週間からは投与終了後の追跡期間とし、投与終了後 24 週間にわたって追跡調査した。

主要評価項目は SVR12 達成割合とし、試験開始 24 週間（投与終了 12 週間）に評価した。副次評価項目は SVR24 達成割合及び安全性とした。安全性は投与終了 4 週間まで評価した。

Figure 2.7.6.22-1: 試験デザインの概略図



## 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 400 例であり、472 例が登録された。うち 415 例が治験薬の投与を受け（未治療例 312 例及び既治療例 103 例）、投与を受けた 415 例全員を有効性解析及び安全性解析に含めた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

### 選択基準

本試験の対象集団は、18 歳以上の男女であって、スクリーニング時に HCV RNA、抗 HCV 抗体及び HCV ジェノタイプ 1 が陽性であり、（1）スクリーニング前の少なくとも 6 ヶ月にわたって抗 HCV 抗体陽性、HCV RNA 検査陽性又は HCV ジェノタイプ 1 検査陽性であるか、（2）肝生検で慢性 HCV 感染（線維化及び／又は炎症の所見）が確認されたことのいずれかによって、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎が確認された患者で構成するものとした。

その他の条件は以下のとおりとした。

- スクリーニング時の HCV RNA 量が  $10^4$  IU/mL (10,000 IU/mL) 以上
- 以下の所見から肝硬変がないことが確認されている：
  - スクリーニング前 3 年以内の肝生検で Metavir 線維化スコア F0～F3、又は以下に示すように Fibroscan 若しくは FibroTest で同等のスコアであることが確認されている。

- スクリーニング前 1 年以内の Fibroscan スコアが 9.6 kPa 以下である（スクリーニング前 1 年以内に Fibroscan が実施されていない場合は、投与開始前に新たに Fibroscan を行う必要がある）。
- 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血小板比が 1 以下である（肝生検又は Fibroscan は不要とする）。

被験者が複数の検査方法で評価されていた場合は、肝生検の結果を優先した。

### 除外基準

DCV、ASV 若しくは BCV と同じ作用機序を有する他の治験薬又は薬剤への暴露歴がある患者、非構造蛋白 5A（以下、NS5A）又は非構造蛋白 3/4（以下、NS3/4）阻害薬への暴露歴がある患者、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）が基準値上限の 5 倍以上である患者、並びにジルベール症候群の既往が確認されている場合を除き、総ビリルビン（以下、TBILI）が 34  $\mu\text{mol/L}$ （2 mg/dL）以上の患者は除外した。

### 治験薬及び投与方法

#### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

被験者は DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg を含有する DCV 3DAA FDC（フィルムコーティング錠）を服用（経口）した。治験薬の投与は食後とし、1 日 2 回 12 週間行った。DCV 3DAA FDC のロット番号は ■■■5719、■■■5721 及び ■■■5723 であった。

#### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。有効性の検証のため、DCV 3DAA をヒストリカルコントロールと比較した。

### 評価項目

#### 有効性

##### 主要有効性評価

投与終了 12 週後の HCV RNA 量を使用して、有効性の主要評価項目である未治療コホートにおける SVR12 達成割合を評価した。

##### 副次有効性評価

投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4、8、12 及び 24 週後の HCV RNA 量を使用して、以下に示す有効性の副次評価項目を評価した。

- 既治療コホートにおける SVR12 達成割合
- 各コホートにおける、以下の時点での HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4 週後（SVR4 達成割合）、8 週後（SVR8 達成割合）及び 24 週後（SVR24 達成割合）
- 各コホートにおける、以下の時点での HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4、8、12 及び 24 週後
- 各コホートにおける、HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ（1a 又は 1b）別の SVR12 達成割合

- 各コホートにおける、IL28B の SNP である rs12979860 の遺伝子型（CC 又は非 CC）別の SVR12 達成割合
- 各コホートにおける、肝線維化のステージ毎の SVR12 達成割合

### 探索的有効性評価

有効性の探索的評価項目は、ベースライン時、投与中及び投与終了後のウイルス学的無効に関連する遺伝子変異の発現割合を評価することであった。

### 安全性

安全性の主な評価項目は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常であった。

### 薬物動態

本試験で収集した薬物動態データは、DCV 3DAA の暴露-応答解析のため第 2 相試験及び第 3 相試験全体でプールする。このモデルは、対象集団における暴露-応答関係を探索するため、また、ウイルス学的効果に影響を及ぼす可能性のある要因を特定するために使用する。薬物動態の併合解析の結果は別途報告する。

### 薬力学

ベースラインのインターフェロン  $\gamma$  誘導タンパク質 10（以下、IP-10）の血清中濃度が SVR12 達成割合と関連について確認する。

### 統計手法

有効性の主要解析 — 未治療例：未治療コホートにおける SVR12 達成割合の 95%信頼区間の下限を、ヒストリカルな閾値である 79%と比較した。未治療例を 300 例とすると、95%信頼区間の下限が 79%を上回り、DCV 3DAA 投与が未治療例においてヒストリカルな閾値である 79%を有意に上回ると結論づけるには、最低でも 84%（300 例中 252 例、95%信頼区間：79.9%～88.1%）の SVR12 達成割合が必要であった。未治療の C 型慢性肝炎被験者におけるヒストリカルな閾値は、ソホスブビルに関する NEUTRINO 試験のデータに基づいている。未治療例を対象とした有効性解析では、DCV 3DAA の投与を受けるジェノタイプ 1 の被験者の症例数が約 300 例であれば、SVR 達成割合が 84%以上であった場合、SVR12 達成割合を点推定値の 4.1%以内の精度で推定できる確率は 95%となる。

有効性の副次解析 — 既治療例：既治療コホートにおける SVR12 達成割合の 95%信頼区間の下限を、ヒストリカルな閾値である 48%と比較した。既治療例を 100 例とすると、95%信頼区間の下限が 48%を上回り、DCV 3DAA 投与が既治療例においてヒストリカルな閾値である 48%を有意に上回ると結論づけるには、最低でも 58%（100 例中 58 例、95%信頼区間：48.3%～67.7%）の SVR12 達成割合が必要であった。ヒストリカルな閾値は、本試験に適格な患者集団について重み付けした複合的な SVR 達成割合に基づいている。閾値の推定に用いたリラプス例のデータは、ペグインターフェロン（以下、pegIFN）及びリバビリン（以下、RBV）と併用したシメプレビルに関する HPC3007 試験のものである。前治療無効例のデータは、pegIFN 及び RBV と併用したシメプレビルに関する

C206 試験のものである。既治療例を対象とした有効性解析では、DCV 3DAA の投与を受けるジェノタイプ 1 の被験者が約 100 例であれば、SVR 達成割合が 58%以上であった場合、SVR12 達成割合を点推定値の 9.7%以内の精度で推定できる確率は 95%となる。

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に記述的解析及び探索的解析を用いて評価した。主要評価項目の SVR12 達成割合は 2 つのコホート（未治療コホート及び既治療コホート）のそれぞれについて要約し、両側 95%信頼区間と共に示した。SVR12 達成割合についてのみ、投与終了 12 週後の HCV RNA 量の欠測データを Next Value Carried Backwards 法を用いて補完した。すなわち、投与終了 12 週後のデータが欠測の被験者については、投与終了 12 週後の来院期間後最初に得られた HCV RNA 測定値を用いて SVR12 の達成状況を補完した。分子は補完データを用いたアプローチによる有効性判定基準を満たす被験者とし、分母は全治験薬投与例とした。SVR12 達成割合について、modified intent-to-treat（以下、mITT）アプローチ及び観測データを用いたアプローチにより感度解析を行った。mITT アプローチ及び観測データを用いたアプローチでは、分子は有効性判定基準を満たす被験者とした。mITT アプローチでの分母は全治験薬投与例とした。観測データを用いたアプローチでの分母は、治験薬投与例のうち割合を算出する評価時点において、測定値が得られた被験者とした。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、重症度別の有害事象（治験薬と関連する有害事象、治験薬との因果関係を問わない有害事象）及び毒性グレード別の臨床検査値異常の発現割合を含む安全性評価項目を、各コホート及び治験薬投与例全体について、試験期間（投与期間及び追跡期間）別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を Table 2.7.6.22-1 に、ベースライン及び人口統計学的特性を Table 2.7.6.22-2 に示す。

本試験には 472 例の被験者が登録され、このうち 415 例が治験薬の投与を受けた（未治療例 312 例及び既治療例 103 例）。治験薬の投与を受けた被験者のうち 97.3%が投与期間を完了した（未治療コホート 97.8%、既治療コホート 96.1%）。投与中止の主な理由は効果不十分（1.7%）、有害事象（0.7%）であった。1 例（0.2%）が妊娠のために治験薬の投与を中止した。また、7 例（1.7%）が効果不十分〔ウイルス学的ブレイクスルー（以下、VBT）〕のために治験薬の投与を中止した（未治療例 6 例及び既治療例 1 例）。

ベースラインの人口統計学的特性はおおむねコホート間で類似していた。被験者の大多数は男性（57.6%）で、白人（87.0%）であった。黒人／アフリカ系米国人が 9.9%で、アジア人他が 3.1%（内訳：アジア系その他 4 例、アジア系インド人 3 例、アメリカンインディアン／アラスカ先住民 3 例、その他 2 例、日本人 1 例）であった。年齢の中央値は 55 歳であり、被験者の 6.0%が 65 歳以上であった。

本試験ではスクリーニング時に肝硬変の所見がない患者を適格とされているが、肝硬変の有無が不明な被験者 1 例に治験薬が投与され、治験実施計画書からの関連のある逸脱とされた。

治験実施計画書の規定どおり、治験薬の投与を受けた被験者 415 例のうち約 4 分の 3 に当たる 312 例（75.2%）が IFN/RBV 又は HCV DAA 療法の未治療例であり、103 例（24.8%）が既治療例であった。



他のベースラインの HCV 疾患特性は 2 つのコホート間で類似していた。治験実施計画書の規定どおり、被験者はすべてジェノタイプ 1 の HCV 感染であった。多くの被験者はジェノタイプ 1a (73.3%) で、ベースラインのウイルス量 800,000 IU/mL 以上 (81.2%) であり、IL28B rs12979860 の遺伝子型は非 CC であった (CT 又は TT ; 74.2%)。

**Table 2.7.6.22-1: 被験者の内訳**

|                                                     | Treatment-naive<br>N = 312 | Treatment-experienced<br>N = 103 | Total<br>N = 415 |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------|
| No. of subjects enrolled                            | --                         | --                               | 472              |
| No. of subjects treated                             | 312                        | 103                              | 415              |
| No of subjects excluded from the primary analysis   | 0                          | 0                                | 0                |
| No. of subjects not completing the treatment period | 7 (2.2)                    | 4 (3.9)                          | 11 (2.7)         |
| Lack of efficacy                                    | 6 (1.9)                    | 1 (1.0)                          | 7 (1.7)          |
| Adverse event                                       | 0                          | 3 (2.9)                          | 3 (0.7)          |
| Pregnancy                                           | 1 (0.3)                    | 0                                | 1 (0.2)          |
| No. subjects completing the study                   | 308 (98.7)                 | 98 (95.1)                        | 406 (97.8)       |
| No. not completing the study                        | 4 (1.3)                    | 5 (4.9)                          | 9 (2.2)          |
| Withdrew consent                                    | 1 (0.3)                    | 2 (1.9)                          | 3 (0.7)          |
| Lost to follow-up                                   | 2 (0.6)                    | 1 (1.0)                          | 3 (0.7)          |
| Death                                               | 0                          | 1 (1.0)                          | 1 (0.2)          |
| Follow-up no longer required by the protocol        | 1 (0.3)                    | 1 (1.0)                          | 2 (0.5)          |

**Table 2.7.6.22-2: ベースライン及び人口統計学的特性**

|                                | Treatment-naive<br>N = 312 | Treatment-experienced<br>N = 103 | Total<br>N = 415 |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------|
| Age (years)                    |                            |                                  |                  |
| Mean                           | 50.8                       | 55.1                             | 51.8             |
| ≥ 65 (n, %)                    | 19 (6.1)                   | 6 (5.8)                          | 25 (6.0)         |
| Gender (n, %)                  |                            |                                  |                  |
| Male                           | 175 (56.1)                 | 64 (62.1)                        | 239 (57.6)       |
| Female                         | 137 (43.9)                 | 39 (37.9)                        | 176 (42.4)       |
| Race (n, %)                    |                            |                                  |                  |
| White                          | 270 (86.5)                 | 91 (88.3)                        | 361 (87.0)       |
| Black/African American         | 34 (10.9)                  | 7 (6.8)                          | 41 (9.9)         |
| Asian and Other                | 8 (2.6)                    | 5 (4.9)                          | 13 (3.1)         |
| Ethnicity (n, %)               |                            |                                  |                  |
| Hispanic/Latino                | 15 (4.8)                   | 9 (8.7)                          | 24 (5.8)         |
| Not Hispanic/Latino            | 297 (95.2)                 | 94 (91.3)                        | 391 (94.2)       |
| HCV RNA                        |                            |                                  |                  |
| Mean (log <sub>10</sub> IU/mL) | 6.44                       | 6.65                             | 6.49             |
| HCV Genotype (n, %)            |                            |                                  |                  |
| 1a                             | 229 (73.4)                 | 75 (72.8)                        | 304 (73.3)       |
| 1b                             | 83 (26.6)                  | 28 (27.2)                        | 111 (26.7)       |

|                                      | Treatment-naïve<br>N = 312 | Treatment-<br>experienced<br>N = 103 | Total<br>N = 415 |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Fibrosis Stage (by FibroTest) (n, %) |                            |                                      |                  |
| F0                                   | 150 (48.1)                 | 37 (35.9)                            | 187 (45.1)       |
| F1                                   | 73 (23.4)                  | 26 (25.2)                            | 99 (23.9)        |
| F2                                   | 31 (9.9)                   | 12 (11.7)                            | 43 (10.4)        |
| F3                                   | 41 (13.1)                  | 20 (19.4)                            | 61 (14.7)        |
| F4                                   | 17 (5.4)                   | 8 (7.8)                              | 25 (6.0)         |
| IL28B rs12979860 Genotype (n, %)     |                            |                                      |                  |
| CC                                   | 90 (28.8)                  | 16 (15.5)                            | 106 (25.5)       |
| Non-CC                               | 221 (70.8)                 | 87 (84.5)                            | 308 (74.2)       |
| Not reported                         | 1 (0.3)                    | 0                                    | 1 (0.2)          |

## 有効性

主な有効性評価項目の結果を Table 2.7.6.22-3 に示し、以下に要約する。

- C型慢性肝炎被験者に DCV 3DAA FDC を 12 週間投与したときの SVR12 達成割合は高く、未治療コホートと既治療コホートの両方でヒストリカルコントロールを上回った。
- 未治療コホートの SVR12 達成割合は 92.3% (95%信頼区間: 89.4%~95.3%) であった。信頼区間の下限 (89%) は事前に規定したヒストリカルな閾値 (79%) を上回っていることから、このコホートの SVR12 達成割合はヒストリカルコントロールより有意に高いことが示された。
- 既治療コホートの SVR12 達成割合は 89.3% (95%信頼区間: 83.4%~95.3%) であった。信頼区間の下限 (83%) は事前に規定したヒストリカルな閾値 (48%) を上回っていることから、このコホートの SVR12 達成割合はヒストリカルコントロールより有意に高いことが示された。
- 未治療コホートで治験薬の投与を受けた 312 例のうち 24 例 (7.7%) は SVR12 を達成しなかった。24 例の内訳は、投与終了時に responder [HCV RNA 量が定量下限未満 (検出せず) と定義] であったがウイルス学的リラプスが認められた 301 例中 15 例 (5.0%) 及び投与中に無効が認められた 9 例 (2.9%) [VBT が認められた 6 例 (1.9%) 及び投与終了時に HCV RNA が検出された 3 例 (1.0%) ] である。
- 既治療コホートで治験薬の投与を受けた 103 例のうち 11 例 (10.7%) は SVR12 を達成しなかった。11 例の内訳は、投与終了時に responder であったがウイルス学的リラプスが認められた 98 例中 6 例 (6.1%) 及び投与終了 12 週後以降の HCV RNA 量が欠測であった 1 例 (1.0%)、並びに投与中に無効が認められた 4 例 (3.9%) [VBT が認められた 2 例 (1.9%) 及び投与終了時に HCV RNA が検出された 2 例 (1.9%) ] である。
- 2 つのコホート全体の SVR12 達成割合は、年齢、性別、人種及び地域により定義した部分集団で一貫して高かった。
- 各コホートの SVR12 達成割合はジェノタイプ 1a 又は 1b によらず高かった (未治療コホート: それぞれ 90.4%及び 97.6%、既治療コホート: それぞれ 85.3%及び 100%)。
- IL28B の SNP である rs12979860 の遺伝子型 (CC 又は非 CC) によらず、両コホートで SVR12 達成割合は高かった (未治療コホート: それぞれ 94.4%及び 91.4%、既治療コホート: それぞれ 93.8%及び 88.5%)。
- ベースラインの HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 未満の被験者では SVR12 達成割合は 96.2% (78 例中 75 例) であり、800,000 IU/mL 以上の被験者では 90.5% (337 例中 305 例) であった。

- 未治療コホートでは、FibroTest により判定した肝線維化のすべてのステージで SVR12 達成割合は高く、88.2% (F4) ~100% (F2) の範囲であった。既治療コホートでは、SVR12 達成割合は 66.7% (F2) ~100% (F1) の範囲であった。
- SVR24 達成割合は、未治療コホートでは 90.7% (95%信頼区間：87.5%~93.9%)、既治療コホートでは 88.3% (95%信頼区間：82.2%~94.5%) であった。SVR12 を達成した被験者のうち 6 例が SVR24 を達成しなかった（未治療例 5 例及び既治療例 1 例）。未治療コホートの 5 例のうち 3 例は、投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）を達成したが、ウイルス学的リラプスが認められた。ウイルス学的リラプスが認められた 3 例の被験者全員が無効時に高度の薬剤耐性変異を有していた。残りの 3 例（未治療例 2 例、既治療例 1 例）は投与終了 24 週後の HCV RNA 量が欠測であったため、SVR24 未達成に分類された。

**Table 2.7.6.22-3: 主な有効性評価項目**

| Number of Subjects (%)               |                            |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| DCV 3DAA                             |                            |                                  |
|                                      | Treatment Naive<br>N = 312 | Treatment Experienced<br>N = 103 |
| <b>HCV RNA &lt; LLOQ, TD or TND</b>  |                            |                                  |
| Imputed (primary) <sup>a</sup>       |                            |                                  |
| SVR12                                | 288/312 (92.3)             | 92/103 (89.3)                    |
| GT-1a                                | 207/229 (90.4)             | 64/75 (85.3)                     |
| GT-1b                                | 81/83 (97.6)               | 28/28 (100)                      |
| mITT (secondary)                     |                            |                                  |
| SVR24                                | 283/312 (90.7)             | 91/103 (88.3)                    |
| GT-1a                                | 202/229 (88.2)             | 63/75 (84.0)                     |
| GT-1b                                | 81/83 (97.6)               | 28/28 (100.0)                    |
| <b>Nonresponders (NonSVR12)</b>      | 24/312 (7.7)               | 11/103 (10.7)                    |
| Post treatment failure               | 15/312 (4.8)               | 7/103 (6.8)                      |
| Relapse                              | 15/301 (5.0)               | 6/98 (6.1)                       |
| Missing HCV RNA at FU Week 12 +      | 0                          | 1/98 (1.0)                       |
| On-treatment failure                 | 9/312 (2.9)                | 4/103 (3.9)                      |
| Breakthrough                         | 6/312 (1.9)                | 2/103 (1.9)                      |
| Missing or detectable HCV RNA at EOT | 3/312 (1.0)                | 2/103 (1.9)                      |

<sup>a</sup> SVR12 (imputed - last observation carried backwards): subjects with missing HCV RNA at follow-up Week 12 who had HCV RNA < LLOQ, TD or TND at the next available measurement were considered responders for SVR12

Abbreviations: DCV 3DAA - combination of DCV (30 mg BID) plus ASV (200 mg BID) plus BCV (75 mg BID); EOT - end of treatment; FU - follow-up; GT - genotype; HCV - hepatitis C virus; LLOQ - lower limit of quantitation; mITT - modified intent-to-treat; RNA - ribonucleic acid; SVR12 - sustained virologic response at follow-up Week 12; TD - target detected; TND - target not detected

## 安全性

DCV 3DAA の投与は良好な忍容性を示した。投与中の安全性の結果を Table 2.7.6.22-4 に示し、以下に要約する。なお、5%以上の被験者に認められた有害事象、すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表は APPENDIX 1、APPENDIX 2 及び APPENDIX 3 にそれぞれ示す。

- 1 例の被験者が治験薬最終投与の 20 日後にヘロイン及びアルプラゾラムの過量投与により死亡した。この死亡は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 投与中の重篤な有害事象が 7 例 (1.7%) に報告された。2 例以上に報告された重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象はすべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 有害事象による治験薬の投与中止が 3 例 (0.7%) に認められた [Grade 3 の ALT 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加が発現した 1 例、Grade 4 の ALT 増加が発現した 1 例及び Grade 1 の不眠症が発現した 1 例]。この 3 例は全員が SVR12 を達成した。
- 投与中の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 3.1%であった (未治療例：3.2%、既治療例：2.9%)。
- 最もよくみられた有害事象 (10%以上に発現) は頭痛、疲労、下痢及び悪心であった。
- 特定の Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常 (DAIDS の分類に基づき、血液学的異常及び肝機能異常を含む) が本試験の副次評価項目であった。
  - Grade 3 又は 4 の血液学的異常は稀であった (0.5%以下)。貧血 (ヘモグロビンの 10.0 g/dL 未満までの減少と定義) が 2 例 (0.5%) に認められた。
  - 投与中の Grade 3 又は 4 の ALT 異常が 19 例 (4.6%) に認められ、Grade 3 又は 4 の AST 異常が 9 例 (2.2%) に認められた。
  - ベースラインの ALT 又は AST が基準値上限を超えていたすべての被験者のうち大部分は投与終了時までには正常化していた (ALT : 77.9%、AST : 86.5%)。発現した ALT/AST 異常の改善は速やかであった。改善 (少なくとも 1 Grade の低下) までの期間の中央値は、ALT では 28 日、AST では 7 日であった。ベースライン又は投与中の最低 Grade (いずれか高い方) に回復するまでの期間の中央値は、ALT では 29 日、AST では 14.5 日であった。最初の Grade 3 又は 4 の ALT 及び AST 異常までの期間の中央値は、それぞれ 85 日及び 84 日であった。
  - Grade 3 又は 4 の TBILI 増加は本試験では報告されなかった。また、Hy's Law 又は薬剤性肝障害の可能性の基準に該当した被験者も認められなかった。1 例の被験者に、投与 12 週後に Grade 4 の ALT 増加 (833 U/L、基準値上限の 20 倍) が認められ、同時に Grade 2 の TBILI 増加 (39.3  $\mu$ mol/L、基準値上限の 1.9 倍) 及び Grade 0 のアルカリホスファターゼ (111 U/L、基準値上限未満) が認められた。この被験者は投与 12 週後に ALT 増加及び AST 増加により投与を中止した。ALT、AST 及び TBILI の上昇は投与中止から約 2 週間で回復した。
  - 投与中の Grade 3 又は 4 のリパーゼ異常が 16 例 (3.9%) に報告された。これらの異常は臨床的に重要ではなかった。増加は概して一過性であり、有害事象としての膵炎を伴うことはなかった。

Table 2.7.6.22-4: 投与中の安全性 — 治験薬投与例

|                                                 | Number (%) of Subjects       |                                    |                    |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------------------|
|                                                 | Treatment Naive<br>(N = 312) | Treatment Experienced<br>(N = 103) | Total<br>(N = 415) |
| <b>Adverse Events</b>                           |                              |                                    |                    |
| Deaths                                          | 0                            | 1                                  | 1                  |
| SAEs                                            | 4 (1.3)                      | 3 (2.9)                            | 7 (1.7)            |
| AEs leading to discontinuation of study therapy | 0                            | 3 (2.9)                            | 3 (0.7)            |
| Grade 3/4 AEs                                   | 10 (3.2)                     | 3 (2.9)                            | 13 (3.1)           |
| Most frequent AEs ( $\geq$ 10% overall)         |                              |                                    |                    |
| 頭痛                                              | 77 (24.7)                    | 29 (28.2)                          | 106 (25.5)         |

|                                               | Number (%) of Subjects       |                                    |                    |
|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------------------|
|                                               | Treatment Naive<br>(N = 312) | Treatment Experienced<br>(N = 103) | Total<br>(N = 415) |
| 疲労                                            | 54 (17.3)                    | 14 (13.6)                          | 68 (16.4)          |
| 下痢                                            | 44 (14.1)                    | 14 (13.6)                          | 58 (14.0)          |
| 悪心                                            | 41 (13.1)                    | 15 (14.6)                          | 56 (13.5)          |
| <b>Laboratory Abnormalities</b>               |                              |                                    |                    |
| Anemia (decline in hemoglobin to < 10.0 g/dL) | 1 (0.3)                      | 1 (1.0)                            | 2 (0.5)            |
| Grade 3/4 laboratory abnormalities            |                              |                                    |                    |
| Neutrophils                                   | 1 (0.3)                      | 1 (1.0)                            | 2 (0.5)            |
| Lymphocytes                                   | 0                            | 1 (1.0)                            | 1 (0.2)            |
| INR                                           | 1 (0.3)                      | 0                                  | 1 (0.2)            |
| ALT                                           | 11 (3.5)                     | 8 (7.8)                            | 19 (4.6)           |
| AST                                           | 4 (1.3)                      | 5 (4.9)                            | 9 (2.2)            |
| TBILI                                         | 0                            | 0                                  | 0                  |
| Lipase                                        | 11 (3.5)                     | 5 (4.9)                            | 16 (3.9)           |

Abbreviations: AE - adverse event; ALT - alanine aminotransferase; AST - aspartate aminotransferase; INR - international normalized ratio; SAE - serious adverse event; TBILI - total bilirubin

## その他

### HCV 薬剤耐性

- SVR24 達成割合は、ジェノタイプ 1a の未治療例では、ベースラインで NS5A のグルタミン (Q) 30 のアミノ酸置換が認められなかった被験者の方が、ベースラインでこれらのアミノ酸置換が認められた被験者より高かった。しかし、ジェノタイプ 1a の既治療例では、ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換にかかわらず SVR24 達成割合は同程度であった。ジェノタイプ 1b の被験者では、ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換は SVR24 達成割合に影響を及ぼさなかった。
- ジェノタイプ 1a の被験者では、ベースラインの NS3 のアルギニン (R) 155 のアミノ酸置換が認められた被験者の割合が低かったため、全体の SVR24 達成割合にはほとんど、又は全く影響を及ぼさなかった。ウイルス学的無効の時点でジェノタイプ 1b と配列決定された被験者はいなかった。
- ジェノタイプ 1a の被験者では、ベースラインの NS5B のアラニン (A) 421 のアミノ酸置換は SVR24 達成割合に影響を及ぼさないと考えられた (NS5B-A421 が認められた被験者では 60.0%、NS5B-A421 が認められなかった被験者では 71.9%)。ウイルス学的無効の時点でジェノタイプ 1b と配列決定された被験者はいなかった。

### ベースラインの NS5A/NS3/NS5B 領域におけるアミノ酸置換の組み合わせ

- ウイルス学的無効に関連するベースラインの NS5A、NS3 又は NS5B 領域におけるアミノ酸置換の特定の組み合わせはないと考えられた。なお、ウイルス学的無効が認められた被験者は少数であった。

#### 無効時点での NS5A/NS3/NS5B 薬剤耐性関連変異の組み合わせ

- ウイルス学的無効が認められた多くの被験者では、2 剤又は 3 剤に対する薬剤耐性関連変異が同時に検出された。
- ジェノタイプ 1a の被験者において、無効時点で最も多く同時に検出された NS5A 及び NS3 の薬剤耐性関連変異の組み合わせは NS5A-Q30 と NS3-R155 であり、薬剤耐性関連変異が検出された被験者の 75.8% (33 例中 25 例) に認められた。また、無効時点で最も多く同時に検出された NS5A、NS3 及び NS5B の薬剤耐性関連変異の組み合わせは NS5A-Q30、NS3-R155 及び NS5B-プロリン (P) 495 であり、薬剤耐性関連変異が検出された被験者の 72.7% (11 例中 8 例) に認められた。

#### 結論

- DCV 3DAA 投与は、HCV ジェノタイプ 1 の未治療及び既治療の被験者の治療において有効であることが示された。未治療の C 型慢性肝炎被験者における SVR12 達成割合 [92.3% (95%信頼区間: 89.4%~95.3%)] は、ヒストリカルコントロールとの比較による、事前に規定した優越性の基準を満たしていた。
- SVR12 達成割合は、DCV 3DAA 療法を受けた未治療及び既治療の両方の被験者において、ジェノタイプ 1a (85%超) 及びジェノタイプ 1b (97%超) によらず高かった。
- 年齢、性別、地域、ベースラインのウイルス量及びジェノタイプ 1 のサブタイプによる各サブグループを通じて、高い SVR12 達成割合が得られた。
- DCV 3DAA は、IL28B 遺伝子の SNP である rs12979860 の遺伝子型が CC 又は非 CC のいずれでも、未治療及び既治療の被験者で高い有効性を示した。SVR12 達成割合は、遺伝子型が CC の未治療例及び既治療例ではそれぞれ 94.4%及び 93.8%であり、遺伝子型が非 CC の未治療例及び既治療例ではそれぞれ 91.4%及び 88.5%であった。
- 未治療コホートでは、FibroTest により判定した肝線維化のすべてのステージで SVR12 達成割合は高く、88.2% (F4) ~100% (F2) の範囲であった。また、既治療コホートでは 66.7% (F2) ~100% (F1) の範囲であった。
- 重篤な有害事象の発現割合 (全体で 2%未満) 及び投与中止に至った有害事象の発現割合 (全体で 1%未満) は低かった。
- 投与中の Grade 3 又は 4 の有害事象の全体の発現割合は低く (3.1%)、コホート間で同様であった (未治療コホート: 3.2%、既治療コホート: 2.9%)。
- 治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 のヘモグロビン異常値が認められた被験者はいなかった。
- Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇が低い頻度で認められたが (2 つのコホートで、それぞれ 4.6%及び 2.2%)、投与の完了又は中止後に速やかに回復した。

**APPENDIX 1**      **5%以上の被験者に認められた有害事象 (AI443102 試験、治験薬投与例)**

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 246 (78.8)                 | 83 (80.6)                           | 329 (79.3)     |
| 胃腸障害                                         | 123 (39.4)                 | 37 (35.9)                           | 160 (38.6)     |
| 下痢                                           | 44 (14.1)                  | 14 (13.6)                           | 58 (14.0)      |
| 悪心                                           | 41 (13.1)                  | 15 (14.6)                           | 56 (13.5)      |
| 腹痛                                           | 18 ( 5.8)                  | 1 ( 1.0)                            | 19 ( 4.6)      |
| 神経系障害                                        | 99 (31.7)                  | 37 (35.9)                           | 136 (32.8)     |
| 頭痛                                           | 77 (24.7)                  | 29 (28.2)                           | 106 (25.5)     |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 79 (25.3)                  | 22 (21.4)                           | 101 (24.3)     |
| 疲労                                           | 54 (17.3)                  | 14 (13.6)                           | 68 (16.4)      |
| 感染症および寄生虫症                                   | 57 (18.3)                  | 27 (26.2)                           | 84 (20.2)      |
| 鼻咽頭炎                                         | 15 ( 4.8)                  | 9 ( 8.7)                            | 24 ( 5.8)      |
| 上気道感染                                        | 10 ( 3.2)                  | 8 ( 7.8)                            | 18 ( 4.3)      |
| 精神障害                                         | 55 (17.6)                  | 17 (16.5)                           | 72 (17.3)      |
| 不眠症                                          | 26 ( 8.3)                  | 7 ( 6.8)                            | 33 ( 8.0)      |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 59 (18.9)                  | 12 (11.7)                           | 71 (17.1)      |
| 関節痛                                          | 20 ( 6.4)                  | 3 ( 2.9)                            | 23 ( 5.5)      |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 45 (14.4)                  | 9 ( 8.7)                            | 54 (13.0)      |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 37 (11.9)                  | 11 (10.7)                           | 48 (11.6)      |
| 臨床検査                                         | 16 ( 5.1)                  | 8 ( 7.8)                            | 24 ( 5.8)      |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 17 ( 5.4)                  | 5 ( 4.9)                            | 22 ( 5.3)      |

MedDRA Version: 17.0

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443102\tables\rt-ae-145-v01.sas

19FEB2015 10:45

**APPENDIX 2 治験薬投与中に認められたすべての有害事象 (AI443102 試験、治験薬投与例)**

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 246 (78.8)                 | 83 (80.6)                           | 329 (79.3)     |
| 胃腸障害                                         | 123 (39.4)                 | 37 (35.9)                           | 160 (38.6)     |
| 下痢                                           | 44 (14.1)                  | 14 (13.6)                           | 58 (14.0)      |
| 悪心                                           | 41 (13.1)                  | 15 (14.6)                           | 56 (13.5)      |
| 腹痛                                           | 18 ( 5.8)                  | 1 ( 1.0)                            | 19 ( 4.6)      |
| 嘔吐                                           | 12 ( 3.8)                  | 2 ( 1.9)                            | 14 ( 3.4)      |
| 腹部不快感                                        | 10 ( 3.2)                  | 2 ( 1.9)                            | 12 ( 2.9)      |
| 便秘                                           | 9 ( 2.9)                   | 3 ( 2.9)                            | 12 ( 2.9)      |
| 消化不良                                         | 9 ( 2.9)                   | 3 ( 2.9)                            | 12 ( 2.9)      |
| 上腹部痛                                         | 7 ( 2.2)                   | 4 ( 3.9)                            | 11 ( 2.7)      |
| 腹部膨満                                         | 7 ( 2.2)                   | 0                                   | 7 ( 1.7)       |
| 放屁                                           | 6 ( 1.9)                   | 1 ( 1.0)                            | 7 ( 1.7)       |
| 口内乾燥                                         | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 軟便                                           | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| 痔核                                           | 2 ( 0.6)                   | 2 ( 1.9)                            | 4 ( 1.0)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| アフタ性口内炎                                      | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 嚥下障害                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 口腔内潰瘍形成                                      | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 肛門直腸不快感                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 腸膀胱瘻                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 便失禁                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 変色便                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 白色便                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 胃炎                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 胃腸障害                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 歯肉痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 歯肉腫脹                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 舌炎                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 口唇潰瘍                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |



| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 嚥下痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 食道炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 口腔障害                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腭仮性嚢胞                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 急性腭炎                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 口の錯感覚                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 流涎過多                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 埋伏歯                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 歯痛                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 神経系障害                                        | 99 (31.7)                  | 37 (35.9)                           | 136 (32.8)     |
| 頭痛                                           | 77 (24.7)                  | 29 (28.2)                           | 106 (25.5)     |
| 浮動性めまい                                       | 13 ( 4.2)                  | 5 ( 4.9)                            | 18 ( 4.3)      |
| 嗜眠                                           | 5 ( 1.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| 注意力障害                                        | 3 ( 1.0)                   | 3 ( 2.9)                            | 6 ( 1.4)       |
| 味覚異常                                         | 3 ( 1.0)                   | 2 ( 1.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| 精神的機能障害                                      | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 傾眠                                           | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 感覚鈍麻                                         | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 頭部不快感                                        | 0                          | 2 ( 1.9)                            | 2 ( 0.5)       |
| 記憶障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 坐骨神経痛                                        | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 無嗅覚                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 認知障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 顔面痙攣                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 知覚過敏                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 過眠症                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 錯感覚                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 嗅覚錯誤                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 下肢静止不能症候群                                    | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 睡眠期リズム障害                                     | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 79 (25.3)                  | 22 (21.4)                           | 101 (24.3)     |
| 疲労                                           | 54 (17.3)                  | 14 (13.6)                           | 68 (16.4)      |
| 無力症                                          | 12 ( 3.8)                  | 1 ( 1.0)                            | 13 ( 3.1)      |
| インフルエンザ様疾患                                   | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 発熱                                           | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 疼痛                                           | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 胸痛                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 悪寒                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 活力増進                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 倦怠感                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 口渇                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 胸部不快感                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 薬剤離脱症候群                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 顔面痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 熱感                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| びくびく感                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 歩行障害                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 小結節                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 末梢性浮腫                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 末梢腫脹                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 腫脹                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 血管穿刺部位疼痛                                     | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 57 (18.3)                  | 27 (26.2)                           | 84 (20.2)      |
| 鼻咽頭炎                                         | 15 ( 4.8)                  | 9 ( 8.7)                            | 24 ( 5.8)      |
| 上気道感染                                        | 10 ( 3.2)                  | 8 ( 7.8)                            | 18 ( 4.3)      |
| 副鼻腔炎                                         | 5 ( 1.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| インフルエンザ                                      | 5 ( 1.6)                   | 2 ( 1.9)                            | 7 ( 1.7)       |
| 胃腸炎                                          | 5 ( 1.6)                   | 0                                   | 5 ( 1.2)       |
| 鼻炎                                           | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 気管支炎                                         | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 尿路感染                                         | 1 ( 0.3)                   | 2 ( 1.9)                            | 3 ( 0.7)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 真菌感染                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 咽頭炎                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 気道感染                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 歯膿瘍                                          | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 歯感染                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| ウイルス性上気道感染                                   | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 四肢膿瘍                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 口腔膿瘍                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 憩室炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 耳感染                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 毛包炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| ウイルス性胃腸炎                                     | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| ウイルス性消化管感染                                   | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 歯肉炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| ヘルペスウイルス感染                                   | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 带状疱疹                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 喉頭炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 爪囲炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼窩周囲蜂巣炎                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| レンサ球菌性咽頭炎                                    | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 肺炎                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 足部白癬                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| ウイルス性咽頭炎                                     | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 外陰腔真菌感染                                      | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 精神障害                                         | 55 (17.6)                  | 17 (16.5)                           | 72 (17.3)      |
| 不眠症                                          | 26 ( 8.3)                  | 7 ( 6.8)                            | 33 ( 8.0)      |
| 不安                                           | 9 ( 2.9)                   | 3 ( 2.9)                            | 12 ( 2.9)      |
| うつ病                                          | 6 ( 1.9)                   | 2 ( 1.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| 易刺激性                                         | 2 ( 0.6)                   | 4 ( 3.9)                            | 6 ( 1.4)       |
| 睡眠障害                                         | 5 ( 1.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 6 ( 1.4)       |
| 抑うつ気分                                        | 1 ( 0.3)                   | 2 ( 1.9)                            | 3 ( 0.7)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 異常な夢                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 激越                                           | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 多幸気分                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 精神緩慢                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 興味の減少                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 気分変調性障害                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 幻聴                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 過覚醒                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 初期不眠症                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| リビドー亢進                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 気分動揺                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 悪夢                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| ストレス                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 59 (18.9)                  | 12 (11.7)                           | 71 (17.1)      |
| 関節痛                                          | 20 ( 6.4)                  | 3 ( 2.9)                            | 23 ( 5.5)      |
| 背部痛                                          | 14 ( 4.5)                  | 2 ( 1.9)                            | 16 ( 3.9)      |
| 筋肉痛                                          | 12 ( 3.8)                  | 4 ( 3.9)                            | 16 ( 3.9)      |
| 筋痙縮                                          | 5 ( 1.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 6 ( 1.4)       |
| 筋骨格痛                                         | 5 ( 1.6)                   | 0                                   | 5 ( 1.2)       |
| 四肢痛                                          | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 関節炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 筋力低下                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 頸部痛                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 骨痛                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 滑液包炎                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 側腹部痛                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 足変形                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 椎間板突出                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 関節硬直                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 筋拘縮                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 筋骨格系胸痛                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 関節周囲炎                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 足底筋膜炎                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 横紋筋融解症                                       | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 滑液嚢腫                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 腱痛                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腱炎                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 45 (14.4)                  | 9 ( 8.7)                            | 54 (13.0)      |
| そう痒症                                         | 15 ( 4.8)                  | 0                                   | 15 ( 3.6)      |
| 発疹                                           | 9 ( 2.9)                   | 1 ( 1.0)                            | 10 ( 2.4)      |
| 脱毛症                                          | 6 ( 1.9)                   | 1 ( 1.0)                            | 7 ( 1.7)       |
| 皮膚炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 皮膚乾燥                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 斑状出血                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 湿疹                                           | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 爪変色                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 酒さ                                           | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 蕁麻疹                                          | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 頭部秕糠疹                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 接触性皮膚炎                                       | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| びまん性脱毛症                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 紅斑                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 多汗症                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 爪の障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 寝汗                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚疼痛                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 点状出血                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 全身性そう痒症                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 斑状皮疹                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 斑状丘疹状皮疹                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| そう痒性皮疹                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 脂漏                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 皮膚変色                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚病変                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 37 (11.9)                  | 11 (10.7)                           | 48 (11.6)      |
| 口腔咽頭痛                                        | 8 ( 2.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 9 ( 2.2)       |
| 咳嗽                                           | 4 ( 1.3)                   | 4 ( 3.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| 鼻閉                                           | 6 ( 1.9)                   | 0                                   | 6 ( 1.4)       |
| 副鼻腔うっ血                                       | 3 ( 1.0)                   | 3 ( 2.9)                            | 6 ( 1.4)       |
| 呼吸困難                                         | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 鼻漏                                           | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 喘息                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 発声障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 鼻出血                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| アレルギー性鼻炎                                     | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| アレルギー性呼吸器症状                                  | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 労作性呼吸困難                                      | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 鼻臭                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 副鼻腔分泌過多                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 誤嚥性肺炎                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 気胸                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 気道うっ血                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 咽喉刺激感                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 上気道うっ血                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 臨床検査                                         | 16 ( 5.1)                  | 8 ( 7.8)                            | 24 ( 5.8)      |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 3 ( 1.0)                   | 5 ( 4.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 2 ( 0.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| リパーゼ増加                                       | 5 ( 1.6)                   | 0                                   | 5 ( 1.2)       |
| 血中クレアチニン増加                                   | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| トランスアミナーゼ上昇                                  | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 血中ビリルビン増加                                    | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 血中カリウム増加                                     | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 血圧上昇                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腎クレアチニン・クリアランス異常                             | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少                             | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 心電図異常                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 肝機能検査異常                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 体重増加                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 17 ( 5.4)                  | 5 ( 4.9)                            | 22 ( 5.3)      |
| 裂傷                                           | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| 動物咬傷                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 靱帯捻挫                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 肉離れ                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 過量投与                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 熱傷                                           | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 第2度熱傷                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼瞼挫傷                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 転倒                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 足骨折                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 関節脱臼                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 四肢損傷                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 処置による疼痛                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚擦過傷                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 表在性異物                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 代謝および栄養障害                                    | 14 ( 4.5)                  | 5 ( 4.9)                            | 19 ( 4.6)      |
| 食欲減退                                         | 8 ( 2.6)                   | 0                                   | 8 ( 1.9)       |
| 食欲亢進                                         | 3 ( 1.0)                   | 2 ( 1.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| 脱水                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| ビタミンD欠乏                                      | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 痛風                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 高脂血症                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 血管障害                                         | 14 ( 4.5)                  | 4 ( 3.9)                            | 18 ( 4.3)      |
| 高血圧                                          | 7 ( 2.2)                   | 2 ( 1.9)                            | 9 ( 2.2)       |
| ほてり                                          | 5 ( 1.6)                   | 0                                   | 5 ( 1.2)       |
| 潮紅                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 低血圧                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 起立性低血圧                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 静脈瘤                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 眼障害                                          | 9 ( 2.9)                   | 4 ( 3.9)                            | 13 ( 3.1)      |
| 眼刺激                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 霧視                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 眼乾燥                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 外眼筋不全麻痺                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼痛                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 眼部腫脹                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼瞼痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼瞼そう痒症                                       | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 眼充血                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 開放隅角緑内障                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 硝子体浮遊物                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 耳および迷路障害                                     | 9 ( 2.9)                   | 1 ( 1.0)                            | 10 ( 2.4)      |
| 耳鳴                                           | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 耳不快感                                         | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 回転性めまい                                       | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 腎および尿路障害                                     | 8 ( 2.6)                   | 2 ( 1.9)                            | 10 ( 2.4)      |
| 頻尿                                           | 5 ( 1.6)                   | 0                                   | 5 ( 1.2)       |
| 排尿困難                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 排尿躊躇                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 多尿                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 腎不全                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |



| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 尿臭異常                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 7 ( 2.2)                   | 1 ( 1.0)                            | 8 ( 1.9)       |
| 月経困難症                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 性器潰瘍形成                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 月経過多                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 月経遅延                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 不規則月経                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 卵巣嚢胞                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 骨盤痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 性機能不全                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 膣出血                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 5 ( 1.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 6 ( 1.4)       |
| 貧血                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| リンパ節症                                        | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 内出血発生の増加傾向                                   | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 白血球増加症                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 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）               | 3 ( 1.0)                   | 2 ( 1.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| 肛門性器疣贅                                       | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 基底細胞癌                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 乳管内乳頭腫                                       | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 化膿性肉芽腫                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 肝胆道系障害                                       | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| 肝臓痛                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 胆嚢炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 高ビリルビン血症                                     | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 心臓障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 2 ( 1.9)                            | 3 ( 0.7)       |
| 頻脈                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 第一度房室ブロック                                    | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 免疫系障害                                        | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 過敏症                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 季節性アレルギー                                     | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 内分泌障害                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 甲状腺機能低下症                                     | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

MedDRA Version: 17.1

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443102\tables\rt-ae-14-v01.sas

19FEB2015 10:44

**APPENDIX 3** 治験薬投与中に認められた治験薬と関連のあるすべての有害事象 (AI443102 試験、治験薬投与例)

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 177 (56.7)                 | 61 (59.2)                           | 238 (57.3)     |
| 胃腸障害                                         | 80 (25.6)                  | 29 (28.2)                           | 109 (26.3)     |
| 悪心                                           | 31 ( 9.9)                  | 12 (11.7)                           | 43 (10.4)      |
| 下痢                                           | 29 ( 9.3)                  | 10 ( 9.7)                           | 39 ( 9.4)      |
| 腹部不快感                                        | 7 ( 2.2)                   | 2 ( 1.9)                            | 9 ( 2.2)       |
| 消化不良                                         | 6 ( 1.9)                   | 3 ( 2.9)                            | 9 ( 2.2)       |
| 腹痛                                           | 8 ( 2.6)                   | 0                                   | 8 ( 1.9)       |
| 上腹部痛                                         | 5 ( 1.6)                   | 2 ( 1.9)                            | 7 ( 1.7)       |
| 嘔吐                                           | 6 ( 1.9)                   | 0                                   | 6 ( 1.4)       |
| 腹部膨満                                         | 5 ( 1.6)                   | 0                                   | 5 ( 1.2)       |
| 口内乾燥                                         | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 放屁                                           | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| 便秘                                           | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 軟便                                           | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| アフタ性口内炎                                      | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 口腔内潰瘍形成                                      | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 嚥下障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 便失禁                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 白色便                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 胃炎                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 歯肉腫脹                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 舌炎                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 痔核                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 嚥下痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 食道炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 口の錯感覚                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 流涎過多                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 神経系障害                                        | 66 (21.2)                  | 32 (31.1)                           | 98 (23.6)      |
| 頭痛                                           | 49 (15.7)                  | 25 (24.3)                           | 74 (17.8)      |
| 浮動性めまい                                       | 9 ( 2.9)                   | 2 ( 1.9)                            | 11 ( 2.7)      |
| 嗜眠                                           | 5 ( 1.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| 味覚異常                                         | 3 ( 1.0)                   | 2 ( 1.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| 注意力障害                                        | 2 ( 0.6)                   | 2 ( 1.9)                            | 4 ( 1.0)       |
| 傾眠                                           | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 頭部不快感                                        | 0                          | 2 ( 1.9)                            | 2 ( 0.5)       |
| 精神的機能障害                                      | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 無嗅覚                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 認知障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 顔面痙攣                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 知覚過敏                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 記憶障害                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 錯感覚                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 下肢静止不能症候群                                    | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 睡眠期リズム障害                                     | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                            | 52 (16.7)                  | 18 (17.5)                           | 70 (16.9)      |
| 疲労                                           | 38 (12.2)                  | 14 (13.6)                           | 52 (12.5)      |
| 無力症                                          | 7 ( 2.2)                   | 1 ( 1.0)                            | 8 ( 1.9)       |
| 発熱                                           | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 悪寒                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 倦怠感                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 疼痛                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 胸痛                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 活力増進                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 熱感                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| びくびく感                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 小結節                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腫脹                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 口渇                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 血管穿刺部位疼痛                                     | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 精神障害                                         | 35 (11.2)                  | 10 ( 9.7)                           | 45 (10.8)      |
| 不眠症                                          | 18 ( 5.8)                  | 6 ( 5.8)                            | 24 ( 5.8)      |
| 易刺激性                                         | 2 ( 0.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| 睡眠障害                                         | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 不安                                           | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| うつ病                                          | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| 抑うつ気分                                        | 0                          | 2 ( 1.9)                            | 2 ( 0.5)       |
| 多幸気分                                         | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 異常な夢                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 激越                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 精神緩慢                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 興味の減少                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 初期不眠症                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| リビドー亢進                                       | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 気分動揺                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 25 ( 8.0)                  | 5 ( 4.9)                            | 30 ( 7.2)      |
| そう痒症                                         | 9 ( 2.9)                   | 0                                   | 9 ( 2.2)       |
| 発疹                                           | 5 ( 1.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 6 ( 1.4)       |
| 脱毛症                                          | 4 ( 1.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 5 ( 1.2)       |
| 蕁麻疹                                          | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| びまん性脱毛症                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 湿疹                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 紅斑                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 多汗症                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 爪変色                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 爪の障害                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 寝汗                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚疼痛                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 斑状皮疹                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 斑状丘疹状皮疹                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 皮膚変色                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 臨床検査                                         | 10 ( 3.2)                  | 7 ( 6.8)                            | 17 ( 4.1)      |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 3 ( 1.0)                   | 5 ( 4.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 2 ( 0.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| リパーゼ増加                                       | 4 ( 1.3)                   | 0                                   | 4 ( 1.0)       |
| 血中クレアチニン増加                                   | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| トランスアミナーゼ上昇                                  | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 血中ビリルビン増加                                    | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 血圧上昇                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腎クレアチニン・クリアランス異常                             | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 14 ( 4.5)                  | 3 ( 2.9)                            | 17 ( 4.1)      |
| 関節痛                                          | 6 ( 1.9)                   | 2 ( 1.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| 背部痛                                          | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 筋肉痛                                          | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 筋痙縮                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 骨痛                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 関節硬直                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 筋力低下                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 9 ( 2.9)                   | 6 ( 5.8)                            | 15 ( 3.6)      |
| 呼吸困難                                         | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 副鼻腔うっ血                                       | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 咳嗽                                           | 0                          | 2 ( 1.9)                            | 2 ( 0.5)       |
| 口腔咽頭痛                                        | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 発声障害                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 労作性呼吸困難                                      | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 鼻臭                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 副鼻腔分泌過多                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 鼻漏                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 代謝および栄養障害                                    | 10 ( 3.2)                  | 0                                   | 10 ( 2.4)      |
| 食欲減退                                         | 6 ( 1.9)                   | 0                                   | 6 ( 1.4)       |
| 食欲亢進                                         | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 脱水                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 5 ( 1.6)                   | 3 ( 2.9)                            | 8 ( 1.9)       |
| 鼻咽頭炎                                         | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 鼻炎                                           | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 副鼻腔炎                                         | 0                          | 2 ( 1.9)                            | 2 ( 0.5)       |
| 歯肉炎                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| インフルエンザ                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 上気道感染                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 血管障害                                         | 4 ( 1.3)                   | 2 ( 1.9)                            | 6 ( 1.4)       |
| 潮紅                                           | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| ほてり                                          | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 高血圧                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 低血圧                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼障害                                          | 3 ( 1.0)                   | 2 ( 1.9)                            | 5 ( 1.2)       |
| 眼乾燥                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 外眼筋不全麻痺                                      | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼部腫脹                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 眼瞼そう痒症                                       | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 眼充血                                          | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 腎および尿路障害                                     | 3 ( 1.0)                   | 1 ( 1.0)                            | 4 ( 1.0)       |
| 頻尿                                           | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 多尿                                           | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 腎不全                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 尿臭異常                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive DCV/ASV/325<br>N=312 | Experienced<br>DCV/ASV/325<br>N=103 | Total<br>N=415 |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 耳および迷路障害                                     | 3 ( 1.0)                   | 0                                   | 3 ( 0.7)       |
| 耳鳴                                           | 2 ( 0.6)                   | 0                                   | 2 ( 0.5)       |
| 耳不快感                                         | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 2 ( 0.6)                   | 1 ( 1.0)                            | 3 ( 0.7)       |
| 月経困難症                                        | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 月経過多                                         | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 不規則月経                                        | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 骨盤痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 心臓障害                                         | 0                          | 2 ( 1.9)                            | 2 ( 0.5)       |
| 第一度房室ブロック                                    | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 頻脈                                           | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 肝胆道系障害                                       | 1 ( 0.3)                   | 1 ( 1.0)                            | 2 ( 0.5)       |
| 肝臓痛                                          | 1 ( 0.3)                   | 0                                   | 1 ( 0.2)       |
| 高ビリルビン血症                                     | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 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)              | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |
| 乳管内乳頭腫                                       | 0                          | 1 ( 1.0)                            | 1 ( 0.2)       |

MedDRA Version: 17.0

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443102\tables\rt-ae-rel-v01.sas

19FEB2015 10:46



### 2.7.6.23 AI443113 試験 (参考資料)

**試験の標題：**ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変を有する被験者を対象としたダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 の固定用量配合錠の第 3 相試験

**治験責任医師、治験実施施設及び地域：**48 施設（米国 26 施設、カナダ 9 施設、フランス 6 施設、オーストラリア 7 施設）

**公表文献：**なし（CSR 作成時）

**試験期間：**試験開始日：2013 年 12 月 13 日

試験終了日：2014 年 11 月 26 日

**試験の相：**第 3 相

#### 緒言

本試験（UNITY-2）の目的は、ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変を有する被験者に対してダクラタスビル（以下、DCV）、アスナプレビル（以下、ASV）及び beclabuvir（以下、BCV）（BMS-791325）の 3 つの直接作用型抗ウイルス薬（以下、DCV 3DAA）を固定用量配合錠（以下、FDC）としてリバビリン（以下、RBV）と非併用又は併用で 12 週間投与したとき、ヒストリカルな閾値より有意に高い sustained virologic response 達成割合が得られるかどうかを明らかにすることであった。

#### 目的

##### 主要目的

- 未治療の肝硬変を有する被験者における投与終了 12 週後での sustained virologic response（以下、SVR12）〔投与終了 12 週後の C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）リボ核酸（以下、RNA）量が定量下限未満（検出又は検出せず）であることと定義〕達成割合が、DCV 3DAA + RBV 群及び DCV 3DAA 群の少なくとも一方で、ヒストリカルな閾値である 69%より有意に高いことを明らかにする。

##### 副次目的

- 既治療の肝硬変を有する被験者における SVR12 達成割合が、DCV 3DAA + RBV 群及び DCV 3DAA 群の少なくとも一方で、ヒストリカルな閾値である 45%より有意に高いことを明らかにする。
- 各群で HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合を、投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4 週後〔投与終了 4 週後での sustained virologic response（以下、SVR4）達成割合〕、8 週後〔投与終了 8 週後での sustained virologic response（以下、SVR8）達成割合〕及び 24 週後〔投与終了 24 週後での sustained virologic response（以下、SVR24）達成割合〕の各時点で評価する。
- 各群で HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合を、投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4、8、12 及び 24 週後の各時点で評価する。
- 各コホート内の各群における投与終了までの重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合を指標として、投与中の安全性を評価する。
- 各コホート内の各群において、貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上であった被験者が、投与中に 10 g/dL 未満となったと定義）が認められた被験者の割合を算出する。

- Grade 3 又は 4 の特定の臨床検査値異常 [Division of AIDS (以下、DAIDS) の分類に基づき、血液学的異常及び肝機能異常を含む] の発現割合について、各コホート内の群間差を推定する。
- HCV のジェノタイプ 1a とジェノタイプ 1b で比較して、各コホートの各群内で SVR12 達成割合を評価する。
- インターロイキン 28B (以下、IL28B) の一塩基多型 (以下、SNP) である rs12979860 の遺伝子型 (CC 又は非 CC) 別に、各群で SVR12 達成割合を評価する。

## 試験デザイン

本試験は、ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変の未治療 (コホート 1) 及び既治療 (コホート 2) の患者を対象とした、2 コホート、4 群、オープンラベル DCV 3DAA 及び盲検化 RBV プラセボコントロール試験であった (Figure 2.7.6.23-1)。

本試験では約 200 例をランダム化する予定であった。

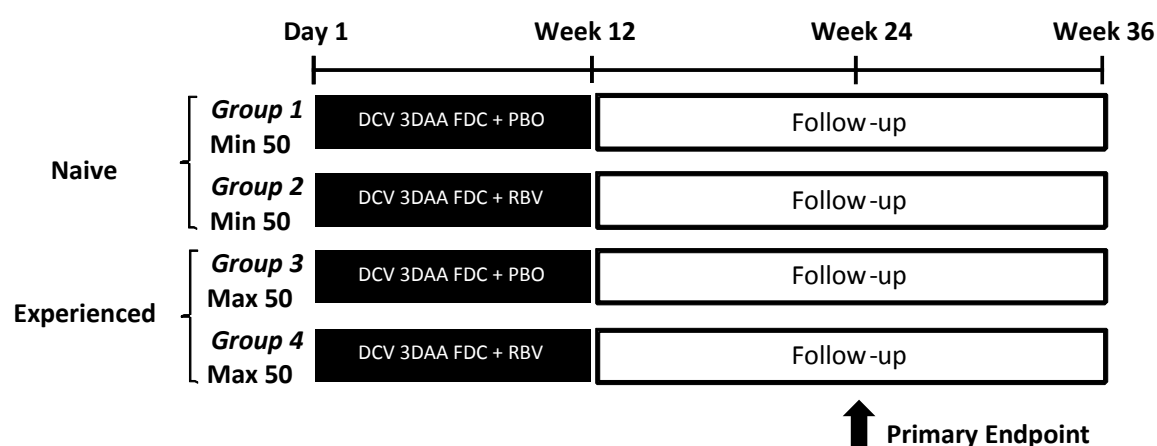
- 未治療例は DCV 3DAA + プラセボ又は DCV 3DAA + RBV のいずれかの 12 週間投与に 1 : 1 の割合でランダムに割り付けられた。
- 既治療例は DCV 3DAA + プラセボ又は DCV 3DAA + RBV のいずれかの 12 週間投与に 1 : 1 の割合でランダムに割り付けられた。

投与 12 週後に、被験者は投与を終了し、24 週間の追跡期間に移行した。

ランダム化にあたり、各コホート内で被験者をジェノタイプ 1 のサブタイプ (1a 又は 1b) により層別化した。登録の上限は、ジェノタイプ 1b については各コホートの約 40% とし、既治療例については 100 例とした。各被験者の試験期間 (初回投与から) は合計 36 週 (投与期間 12 週 + 追跡期間 24 週) とした。投与終了後に代替の抗 HCV 療法を受けた被験者 [ウイルス学的ブレイクスルー (以下、VBT) が認められ、治験薬の投与を中止した被験者など] は、投与終了 4 週後の安全性評価来院の終了後に試験から早期離脱するものとした。

主要評価項目は SVR12 達成割合とし、試験開始 24 週後 (投与終了 12 週後) に評価した。

Figure 2.7.6.23-1: 試験デザインの概略図



Abbreviations: 3DAA - direct-acting antiviral, DCV - daclatasvir, FDC - fixed dose combination, Max - maximum number of subjects, Min - minimum number of subjects, PBO - placebo, RBV - ribavirin.

### 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 200 例であった。合計 202 例が治験薬の投与を受け、解析の対象となった。202 例の内訳は、未治療例 112 例（DCV 3DAA 群 57 例、DCV 3DAA + RBV 群 55 例）及び既治療例 90 例（DCV 3DAA 群及び DCV 3DAA + RBV 群各 45 例）であった。

### 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験の対象集団は、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎が確認された 18 歳以上の男女であって、スクリーニング時の HCV RNA 量が  $10^4$  IU/mL (10,000 IU/mL) 以上であり、未治療又は既治療であって、以下のいずれかの規定に基づき代償性肝硬変と診断された被験者で構成するものとした。

- 過去の肝生検で Metavir 線維化スコアが F4（又は同等の結果）である。
- スクリーニング前 1 年以内の Fibroscan スコアが 14.6 kPa 超である（スクリーニング前 1 年以内に Fibroscan が実施されていない場合は、ランダム化前に新たに Fibroscan を実施する必要がある）。
- スクリーニング時に FibroTest スコアが 0.75 以上であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ血小板比が 2 超である（Metavir スコアが F4 又は同等の結果であることを示す肝生検又は Fibroscan は不要とする）。

複数の検査法で評価を受けた被験者については、肝生検の結果を優先した。

### 治験薬及び投与方法

#### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg を含有する DCV 3DAA FDC（フィルムコーティング錠）を朝夕の 1 日 2 回、食後に経口投与した。投与は 12 週間行った。

治験薬に関する情報を Table 2.7.6.23-1 に要約する。

**Table 2.7.6.23-1: 治験薬識別番号**

| Drug Product               | Formulation                     | Product Batch Number(s) |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| DCV 3DAA FDC               | Film-coated tablet <sup>a</sup> | 6738, 7226, 8050        |
| Ribavirin-matching placebo | Film-coated tablet              | 3J77225                 |
| Ribavirin (Ribasphere®)    | 200-mg film coated tablet       | 3J77225                 |

Abbreviations: DCV 3DAA - 3 direct-acting antivirals (DCV + ASV + BCV), ASV - asunaprevir, BCV - beclabuvir, DCV - daclatasvir, FDC - fixed-dose combination

All study drugs were supplied by Bristol Myers Squibb.

<sup>a</sup> Each tablet contained DCV 30 mg (as the free base)/ASV 200 mg/BCV 75 mg (as the free base).

#### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

RBV（又はマッチングプラセボ）を朝夕の 1 日 2 回、食後に経口投与した。投与は 12 週間行った。

体重が 75 kg 未満の被験者については、RBV の総 1 日用量を 1000 mg/日とした（午前 200 mg 錠×2 錠、午後 200 mg 錠×3 錠）。体重が 75 kg 以上の被験者については、総 1 日用量を 1200 mg/日とした（午前 200 mg 錠×3 錠、午後 200 mg 錠×3 錠）。

200 mg のフィルムコーティング錠としての市販の RBV (Ribasphere®) 及び RBV のマッチングプラセボは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社から供給された。

## 評価項目

### 有効性

#### 主要有効性評価

有効性の主要評価項目は、未治療コホートの被験者における SVR12 達成割合とした。

投与終了 12 週後の HCV RNA 量の欠測データは、Next Value Carried Backwards (以下、NVCB) 法を用いて補完した。すなわち、投与終了 12 週後の HCV RNA 量のデータが欠測の被験者については、投与終了 12 週後の来院期間後最初に得られた HCV RNA 測定値を用いて SVR12 の達成状況を補完した。

#### 副次有効性評価

- 既治療コホートの被験者における SVR12 達成割合
- 各コホートの各群における、以下の時点での HCV RNA 量が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4 週後（SVR4 達成割合）、8 週後（SVR8 達成割合）及び 24 週後（SVR24 達成割合）
- 各コホートの各群における、以下の時点での HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8 及び 12 週後、並びに投与終了 4、8、12 及び 24 週後
- 各コホートの各群における、HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ (1a 又は 1b) 別の SVR12 達成割合
- 各コホートの各群における、IL28B の SNP である rs12979860 の遺伝子型 (CC 又は非 CC) 別の SVR12 達成割合

### 安全性

安全性の主な評価項目は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常とした。

### その他

ベースラインのすべてのサンプルと、ウイルス学的無効が認められたすべての被験者の HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上のサンプルを対象に、耐性検査を実施した。

### 統計手法

有効性の主要解析 — 未治療例：本試験の主要目的は、未治療コホートの被験者における SVR12 達成割合が、DCV 3DAA + RBV 群及び DCV 3DAA 群の少なくとも一方で、ヒストリカルな閾値である 69%より有意に高いかどうかを明らかにすることであった。97.5%信頼区間を用いたアプローチを適用した。各群でのヒストリカルな閾値との比較について、Bonferroni 法の多重性調整により、第 1 種の過誤率を 0.025 (0.05/2) に設定した。未治療コホートの各群における SVR12 達成割合の 97.5%信頼区間の下限を、ヒストリカルな閾値である 69%とそれぞれ比較した。各群の未治療の被

験者を 50 例とすると、97.5%信頼区間の下限が 69%を上回り、DCV 3DAA 投与又は DCV 3DAA + RBV 投与の少なくとも一方が、未治療例においてヒストリカルな閾値である 69%を有意に上回ると結論づけるには、最低でも 82%（50 例中 41 例、97.5%信頼区間：69.8%～94.2%）の SVR12 達成割合が必要であった。

有効性の副次解析 — 既治療例：主な副次目的の一つは、既治療コホートの被験者における SVR12 達成割合が、DCV 3DAA + RBV 群及び DCV 3DAA 群の少なくとも一方で、ヒストリカルな閾値である 45%より有意に高いかどうかを明らかにすることであった。主要評価項目と同様に、97.5%信頼区間を用いたアプローチを適用した。既治療コホートの各群における SVR12 達成割合の 97.5%信頼区間の下限を、ヒストリカルな閾値である 45%とそれぞれ比較した。各群の既治療の被験者を 50 例とすると、97.5%信頼区間の下限が 45%を上回り、DCV 3DAA 投与又は DCV 3DAA + RBV 投与の少なくとも一方が、既治療例においてヒストリカルな閾値である 45%を有意に上回ると結論づけるには、最低でも 61%（50 例中 31 例、97.5%信頼区間：45.5%～76.5%）の SVR12 達成割合が必要であった。

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に記述的解析及び探索的解析を用いて評価した。主要評価項目の SVR12 達成割合は、2 つのコホート（未治療コホート及び既治療コホート）のそれぞれの投与群（DCV 3DAA 群及び DCV 3DAA + RBV 群）について要約した。SVR12 達成割合についてのみ、HCV RNA 量の欠測データを NVCB 法を用いて補完した。分子は補完データを用いたアプローチによる有効性判定基準を満たす被験者とし、分母は全治験薬投与例とした。SVR12 達成割合について、modified intent-to-treat（以下、mITT）アプローチ及び観測データを用いたアプローチにより感度解析を行った。mITT アプローチ及び観測データを用いたアプローチでは、分子は有効性判定基準を満たす被験者とした。mITT アプローチでの分母は全治験薬投与例とした。観測データを用いたアプローチでの分母は、治験薬投与例のうち割合を算出する評価時点において、測定値が得られた被験者とした。SVR12 達成割合は、各群で両側 97.5%信頼区間とともに示した。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、重症度別の有害事象（治験薬と関連する有害事象及び治験薬との因果関係を問わない有害事象）及び毒性グレード別の臨床検査値異常の発現割合を含む安全性評価項目を、各コホート及び治験薬投与例全体について、投与群及び試験期間（投与期間及び追跡期間）別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳

合計 202 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた。内訳は、未治療例 112 例（DCV 3DAA 群 57 例、DCV 3DAA + RBV 群 55 例）及び既治療例 90 例（DCV 3DAA 群 45 例及び DCV 3DAA + RBV 群 45 例）であった。全体で、治験薬投与例の 98.5%が 12 週間の投与期間を完了した（未治療コホート：100%、既治療コホート：96.7%）。投与期間を完了しなかった 3 例は全員が既治療コホートの被験者であり、有害事象（1 例）又は効果不十分（2 例）により治験薬投与を早期に中止した。

### ベースライン、人口統計学的及び疾患の特性

ベースラインの人口統計学的特性はコホート間及び投与群間でおおむね類似していた（Table 2.7.6.23-2）。2 つのコホート全体で、被験者の多くは男性（65.8%）であった。大多数が白人（85.6%）であり、9.9%が黒人／アフリカ系米国人、残り（4.5%）はアジア系その他、アメリカン

インディアン／アラスカ先住民、又はその他であった。年齢の中央値は 59 歳であり、被験者の 18.3%は 65 歳以上であった。

治験薬投与例の約半数は未治療例（過去にインターフェロン／RBV 又は直接作用型抗ウイルス薬による抗 HCV 療法を受けた経験がない）（55.4%；202 例中 112 例）であり、約半数は既治療例であった（44.6%；202 例中 90 例）（Table 2.7.6.23-2）。また、2 例を除く全員が、治験実施計画書に規定されたとおり代償性肝硬変（Metavir スコアが F4 又は同等の結果）を有していた。代償性肝硬変のない 2 例は肝硬変の状態が不明であった。この 2 例については Table 2.7.6.23-2 の脚注に記述する。

ベースラインの疾患特性は 4 つの投与群全体で類似していた（Table 2.7.6.23-2）。大部分の被験者は HCV ジェノタイプ 1a に感染しており（73.8%）、25.7%は HCV ジェノタイプ 1b に感染していた。未治療コホートにおいてジェノタイプ 1a としてランダム化された 4 例が、後に再分類された。具体的には、DCV 3DAA 群の 2 例が後にジェノタイプ 1b に再分類され、DCV 3DAA + RBV 群の 2 例のうち 1 例はジェノタイプ 1b に、もう 1 例はジェノタイプ 6cl に後に再分類された。また、既治療コホートにおいてジェノタイプ 1a としてランダム化された 2 例（DCV 3DAA 群の 1 例及び DCV 3DAA + RBV 群の 1 例）が、後にジェノタイプ 1b に再分類された。

コホート間又は各コホート内の投与群間に、以下に示す相違が認められた。未治療コホート内では、遺伝子型が CC の被験者の割合は DCV 3DAA + RBV 群（32.7%）の方が DCV 3DAA 群（22.8%）より高く、既治療コホート内では、遺伝子型が CC の被験者の割合は DCV 3DAA 群（33.3%）の方が DCV 3DAA + RBV 群（20.0%）より高かった。高ウイルス量の被験者（HCV RNA 量が 800,000 IU/mL 以上）は既治療コホート（DCV 3DAA 群で 95.6%及び DCV 3DAA + RBV 群で 91.1%）の方が未治療コホート（DCV 3DAA 群で 82.5%及び DCV 3DAA + RBV 群で 74.5%）より多く認められた。

**Table 2.7.6.23-2:** ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性：治験薬投与例

|                                  | Number of Subjects (%) |                                 |                       |                                 |                    |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                  | Treatment Naive        |                                 | Treatment Experienced |                                 | Total<br>(N = 202) |
|                                  | DCV 3DAA<br>(N = 57)   | DCV<br>3DAA<br>+RBV<br>(N = 55) | DCV 3DAA<br>(N = 45)  | DCV<br>3DAA<br>+RBV<br>(N = 45) |                    |
| Age (years)                      |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| Mean                             | 58.1                   | 58.7                            | 57.1                  | 60.0                            | 58.5               |
| ≥ 65 (n, %)                      | 14 (24.6)              | 9 (16.4)                        | 3 (6.6)               | 11 (24.4)                       | 37 (18.3)          |
| Gender (n, %)                    |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| Male                             | 39 (68.4)              | 35 (63.6)                       | 32 (71.1)             | 27 (60.0)                       | 133 (65.8)         |
| Female                           | 18 (31.6)              | 20 (36.4)                       | 13 (28.9)             | 18 (40.0)                       | 69 (34.2)          |
| Race (n, %)                      |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| White                            | 49 (86.0)              | 46 (83.6)                       | 41 (91.1)             | 37 (82.2)                       | 173 (85.6)         |
| Black/AA                         | 6 (10.5)               | 6 (10.9)                        | 2 (4.4)               | 6 (13.3)                        | 20 (9.9)           |
| Asian Other                      | 0                      | 1 (1.8)                         | 2 (4.4)               | 1 (2.2)                         | 4 (2.0)            |
| American<br>Indian/Alaska native | 2 (3.5)                | 1 (1.8)                         | 0                     | 0                               | 3 (1.5)            |
| Other                            | 0                      | 1 (1.8)                         | 0                     | 1 (2.2)                         | 2 (1.0)            |

|                                      | Number of Subjects (%) |                                 |                       |                                 | Total<br>(N = 202) |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                      | Treatment Naive        |                                 | Treatment Experienced |                                 |                    |
|                                      | DCV 3DAA<br>(N = 57)   | DCV<br>3DAA<br>+RBV<br>(N = 55) | DCV 3DAA<br>(N = 45)  | DCV<br>3DAA<br>+RBV<br>(N = 45) |                    |
| Ethnicity (n, %)                     |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| Hispanic/Latino                      | 8 (14.0)               | 3 (5.5)                         | 3 (6.7)               | 3 (6.7)                         | 17 (8.4)           |
| Not Hispanic/Latino                  | 49 (86.0)              | 51 (92.7)                       | 42 (93.3)             | 42 (93.3)                       | 184 (91.1)         |
| Not reported                         | 0                      | 1 (1.8)                         | 0                     | 0                               | 1 (0.5)            |
| HCV RNA                              |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| Mean (log <sub>10</sub> IU/mL)       | 6.48                   | 6.36                            | 6.75                  | 6.65                            | 6.55               |
| HCV RNA Distribution<br>(IU/mL)      |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| < 600,000                            | 8 (14.0)               | 11 (20.0)                       | 2 (4.4)               | 3 (6.7)                         | 24 (11.9)          |
| ≥ 600,000                            | 49 (86.0)              | 44 (80.0)                       | 43 (95.6)             | 42 (93.3)                       | 178 (88.1)         |
| < 800,000                            | 10 (17.5)              | 14 (25.5)                       | 2 (4.4)               | 4 (8.9)                         | 30 (14.9)          |
| ≥ 800,000                            | 47 (82.5)              | 41 (74.5)                       | 43 (95.6)             | 41 (91.1)                       | 172 (85.1)         |
| Randomized Strata (%)                |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| GT-1a in naive                       | 42 (73.7)              | 41 (74.5)                       | 0                     | 0                               | 83 (41.1)          |
| GT-1b in naive                       | 15 (26.3)              | 14 (25.5)                       | 0                     | 0                               | 29 (14.4)          |
| GT-1a in experienced                 | 0                      | 0                               | 36 (80.0)             | 36 (80.0)                       | 72 (35.6)          |
| GT-1b in experienced                 | 0                      | 0                               | 9 (20.0)              | 9 (20.0)                        | 18 (8.9)           |
| HCV Genotype (n, %)                  |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| 1a                                   | 40 (70.2)              | 39 (70.9)                       | 35 (77.8)             | 35 (77.8)                       | 149 (73.8)         |
| 1b                                   | 17 (29.8)              | 15 (27.3)                       | 10 (22.2)             | 10 (22.2)                       | 52 (25.7)          |
| 6cl                                  | 0                      | 1 (1.8)                         | 0                     | 0                               | 1 (0.5)            |
| Prior Treatment Status               |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| Naive                                | 57 (100.0)             | 55 (100.0)                      | 0                     | 0                               | 112 (55.4)         |
| Experienced                          | 0                      | 0                               | 45 (100.0)            | 45 (100.0)                      | 90 (44.6)          |
| Cirrhosis (n, %) <sup>a</sup>        |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| Yes                                  | 56 (98.2)              | 55 (100.0)                      | 45 (100.0)            | 44 (97.8)                       | 200 (99.0)         |
| Unknown                              | 1 (1.8)                | 0                               | 0                     | 1 (2.2)                         | 2 (1.0)            |
| Fibrosis Stage (n, %) <sup>b</sup>   |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| F0 to F3                             | 31 (54.4)              | 26 (47.3)                       | 22 (48.9)             | 25 (55.6)                       | 104 (51.5)         |
| F4                                   | 25 (43.9)              | 25 (45.5)                       | 22 (48.9)             | 20 (44.4)                       | 92 (45.5)          |
| Not Reported                         | 1 (1.8)                | 4 (7.3)                         | 1 (2.2)               | 0                               | 6 (3.0)            |
| IL28 B rs12979860<br>Genotype (n, %) |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| CC                                   | 13 (22.8)              | 18 (32.7)                       | 15 (33.3)             | 9 (20.0)                        | 55 (27.2)          |
| Non-CC                               | 43 (75.4)              | 37 (67.3)                       | 30 (66.7)             | 36 (80.0)                       | 146 (72.3)         |
| Not reported                         | 1 (1.8)                | 0                               | 0                     | 0                               | 1 (0.5)            |
| Baseline NS5A Resistance (n, %)      |                        |                                 |                       |                                 |                    |

|         | Number of Subjects (%) |                                 |                       |                                 |                    |
|---------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------|
|         | Treatment Naive        |                                 | Treatment Experienced |                                 | Total<br>(N = 202) |
|         | DCV 3DAA<br>(N = 57)   | DCV<br>3DAA<br>+RBV<br>(N = 55) | DCV 3DAA<br>(N = 45)  | DCV<br>3DAA<br>+RBV<br>(N = 45) |                    |
| GT-1a   |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| NS5A-28 | 3 (5.3)                | 3 (5.5)                         | 2 (4.4)               | 2 (4.4)                         | 10 (5.0)           |
| NS5A-30 | 1 (1.8)                | 0                               | 2 (4.4)               | 0                               | 3 (1.5)            |
| NS5A-31 | 2 (3.5)                | 0                               | 0                     | 0                               | 2 (1.0)            |
| NS5A-93 | 0                      | 1 (1.8)                         | 1 (2.2)               | 0                               | 2 (1.0)            |
| GT-1b   |                        |                                 |                       |                                 |                    |
| NS5A-28 | 0                      | 0                               | 0                     | 0                               | 0                  |
| NS5A-30 | 4 (7.0)                | 1 (1.8)                         | 0                     | 1 (2.2)                         | 6 (3.0)            |
| NS5A-31 | 3 (5.3)                | 1 (1.8)                         | 0                     | 1 (2.2)                         | 5 (2.5)            |
| NS5A-93 | 3 (5.3)                | 1 (1.8)                         | 0                     | 1 (2.2)                         | 5 (2.5)            |

Abbreviations: AA - African American, DAA - direct acting antivirals, DCV 3DAA - daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir administered as a fixed-dose combination, GT - genotype, HCV - hepatitis C virus, RBV - ribavirin, RNA - ribonucleic acid

<sup>a</sup> All but 2 subjects in this study had compensated cirrhosis (Metavir F4 or equivalent) as specified in the protocol. The 2 subjects without Metavir F4 (or equivalent) compensated cirrhosis were confirmed at screening as having cirrhosis (based on original FibroTest/APRI results); however, based on a corrective analysis of the FibroTest scores, were re-categorized after randomization as having a cirrhosis status of unknown. Both subjects continued in the study, and their cirrhosis status of unknown was reported as a relevant protocol deviation.

<sup>b</sup> The fibrosis stage is as determined by FibroTest.

## 服薬遵守

本試験における服薬遵守率は高かった。全体で 85.1%の被験者が 95/95 レベル（予定された投与期間の 95%、かつ目標とした投与量の 95%の投与を受けたことと定義）以上の服薬遵守を示した。95/95 レベル以上の服薬遵守を示した被験者の割合は、DCV 3DAA 群（未治療：96.5%、既治療：100%）の方が DCV 3DAA + RBV 群（未治療：76.4%、既治療：66.7%）より高かった。

## 有効性

主な有効性評価項目の結果を Table 2.7.6.23-3 に示し、以下に要約する。以下に示す有効性の要約は、NVCB 法により補完した主要解析を除き、全試験薬投与例を対象とした mITT アプローチに基づいている。

- ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変を有する被験者に DCV 3DAA FDC を RBV と併用又は非併用で 1 日 2 回、12 週間投与した結果得られた高い SVR12 達成割合は、未治療コホートと既治療コホートの両方でヒストリカルコントロールを上回った。
  - 未治療コホートにおける NVCB 補完法を用いた SVR12 達成割合は、DCV 3DAA 群では 93.0%（97.5%信頼区間：85.4%～100%）、DCV 3DAA + RBV 群では 100%（97.5%信頼区間：92.3%～100%）であった。両群とも、97.5%信頼区間の下限は事前に規定した 69%のヒストリカルな閾値を上回っていることから、SVR12 達成割合はヒストリカルコントロールより有意に高いことが示された。



- 既治療コホートにおける SVR12 達成割合は、DCV 3DAA 群では 86.7% (97.5%信頼区間：75.3%~98.0%)、DCV 3DAA + RBV 群では 93.3% (97.5%信頼区間：85.0%~100%) であった。両群とも、97.5%信頼区間の下限は事前に規定した 45%のヒストリカルな閾値を上回っていることから、SVR12 達成割合はヒストリカルコントロールより有意に高いことが示された。
- 未治療コホートと既治療コホートの感度解析の結果、mITT アプローチ及び観測データを用いたアプローチに基づく SVR12 達成割合は補完データを用いたアプローチに基づく SVR12 達成割合と一貫性を示した。
- 各コホートの SVR12 達成割合はジェノタイプ 1a 又は 1b によらず高く、ジェノタイプ 1b の被験者 [未治療 (DCV 3DAA 群及び DCV 3DAA + RBV 群、以下同様)：100%及び 100%、既治療：90.0%及び 100%] の方がジェノタイプ 1a の被験者 (未治療：90.0%及び 100%、既治療：85.7%及び 91.4%) よりおおむね高かった。
- DCV 3DAA の投与を受けた被験者 (RBV 非併用) における、IL28B の SNP である rs12979860 の遺伝子型別の SVR12 達成割合は、両コホートで様に高かった [CC (未治療例及び既治療例、以下同様)：84.6%及び 86.7%、非 CC：95.3%及び 86.7%]。これらのコホートで RBV を追加すると SVR12 達成割合が増加した (CC：100%及び 100%、非 CC：100%及び 91.7%)。
- SVR12 達成割合は、性別、年齢、人種、地理的地域、民族 (米国の被験者)、ベースラインの HCV RNA 量、BMI、ランダム化の層及びベースラインの非構造蛋白 5A (以下、NS5A) 耐性に関するサブグループ因子とは無関係であった。代償性肝硬変に関する登録基準を満たさなかった 2 例を除いたときの、全体の SVR12 達成割合は 94.0% (200 例中 188 例) であった。
- 全体で 6.4%の被験者が SVR12 を達成しなかった (未治療コホートの 4 例と既治療コホートの 9 例)。
  - 未治療コホートにおける投与終了 12 週後でのウイルス学的リラプスの割合は、DCV 3DAA 群では 7% [投与終了時に HCV RNA 量が定量下限未満 (検出せず) であった 57 例中 4 例] であり、DCV 3DAA + RBV 群ではウイルス学的リラプスは認められなかった。また、未治療コホートでは投与中のウイルス学的無効は認められなかった。
  - 既治療コホートにおける投与終了 12 週後でのウイルス学的リラプスの割合は、DCV 3DAA 群では 11.4% [投与終了時に HCV RNA 量が定量下限未満 (検出せず) であった 44 例中 5 例]、DCV 3DAA + RBV 群では 2.4% (41 例中 1 例) であった。投与中のウイルス学的無効の割合は、DCV 3DAA 群では 2.2% [45 例中 1 例 (投与 2 週後の VBT による 1 例)]、DCV 3DAA + RBV 群では 4.4% [45 例中 2 例 (投与 8 週後の VBT による 1 例及び投与終了時に HCV RNA 量が検出可能の 1 例)] であった。
- SVR24 達成割合は、未治療コホートでは DCV 3DAA 群及び DCV 3DAA + RBV 群でそれぞれ 93.0%及び 100%、既治療コホートではそれぞれ 86.7%及び 91.1%であった。3 例の被験者のウイルス学的転帰が SVR12 と SVR24 とで一致しなかった。内訳は、未治療コホートの 2 例 [いずれも DCV 3DAA 群；以前にウイルス学的リラプスが認められたが SVR24 を達成した 1 例及び SVR12 を達成したが HCV RNA データ欠測のため SVR24 未達成に分類された 1 例 (追跡不能)] 及び既治療コホートの 1 例 (DCV 3DAA + RBV 群；SVR12 を達成したが HCV RNA データ欠測のため SVR24 未達成に分類された 1 例) である。

**Table 2.7.6.23-3:** 主な有効性評価項目

|                                                           | Number of Subjects (%)    |                              |                           |                              |                            |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|
|                                                           | Treatment Naive           |                              | Treatment Experienced     |                              | Total<br>(N = 202)         |
|                                                           | DCV 3DAA<br>(N = 57)      | DCV 3DAA<br>+RBV<br>(N = 55) | DCV 3DAA<br>(N = 45)      | DCV 3DAA<br>+RBV<br>(N = 45) |                            |
| <b>HCV RNA &lt; LLOQ, TD or TND (Imputed)<sup>a</sup></b> |                           |                              |                           |                              |                            |
| SVR12 (%), overall<br>(97.5% CI)                          | 53 (93.0)<br>(85.4, 100)  | 55 (100)<br>(92.3, 100)      | 39 (86.7)<br>(75.3, 98.0) | 42 (93.3)<br>(85.0, 100)     | 189 (93.6)<br>(89.7, 97.4) |
| GT-1a                                                     | 36/40 (90.0)              | 39/39 (100)                  | 30/35 (85.7)              | 32/35 (91.4)                 | 137/149 (91.9)             |
| GT-1b                                                     | 17/17 (100)               | 15/15 (100)                  | 9/10 (90.0)               | 10/10 (100)                  | 51/52 (98.1)               |
| Other (GT-6c1)                                            | --                        | 1/1 (100)                    | --                        | --                           | 1/1 (100)                  |
| <b>HCV RNA &lt; LLOQ, TND (mITT)</b>                      |                           |                              |                           |                              |                            |
| RVR                                                       | 39 (68.4)                 | 44 (80.0)                    | 26 (57.8)                 | 31 (68.9)                    | 140 (69.3)                 |
| eRVR                                                      | 39 (68.4)                 | 43 (78.2)                    | 25 (55.6)                 | 29 (64.4)                    | 136 (67.3)                 |
| cEVR                                                      | 57 (100)                  | 54 (98.2)                    | 42 (93.3)                 | 40 (88.9)                    | 193 (95.5)                 |
| EOT                                                       | 57 (100)                  | 54 (98.2)                    | 44 (97.8)                 | 41 (91.1)                    | 196 (97.0)                 |
| SVR24 (%), overall (mITT)<br>(95% CI)                     | 53 (93.0)<br>(86.4, 99.6) | 55 (100)<br>(93.5, 100)      | 39 (86.7)<br>(76.7, 96.6) | 41 (91.1)<br>(82.8, 99.4)    | 188 (93.1)<br>(89.6, 96.6) |
| <b>Non-responders (Non-SVR12)</b>                         | 4 (7.0)                   | 0                            | 6 (13.3)                  | 3 (6.7)                      | 13 (6.4)                   |
| Non-responder with HCV<br>RNA < LLOQ TND at<br>EOT        | 4 (7.0)                   | 0                            | 5 (11.1)                  | 1 (2.2)                      | 10 (5.0)                   |
| Relapser                                                  | 4 (7.0)                   | 0                            | 5 (11.4)                  | 1 (2.4)                      | 10 (5.1)                   |
| Other Non-responder <sup>b</sup>                          | 0                         | 0                            | 0                         | 0                            | 0                          |
| On-treatment failure                                      | 0                         | 0                            | 1 (2.2)                   | 2 (4.4)                      | 3 (1.5)                    |
| VBT                                                       | 0                         | 0                            | 1 (2.2)                   | 1 (2.2)                      | 2 (1.0)                    |
| Other on-treatment<br>failure <sup>c</sup>                | 0                         | 0                            | 0                         | 1 (2.2)                      | 1 (0.5)                    |

Abbreviations: cEVR - complete early virologic response (HCV RNA < LLOQ TND at Week 12 of treatment), DAA - direct acting antivirals, DCV 3DAA - daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir administered as a fixed-dose combination, eRVR - extended rapid virologic response (HCV RNA < LLOQ, TND at both Weeks 4 and 12), EOT - end of treatment, GT - genotype, HCV - hepatitis C virus, LLOQ - lower limit of quantitation, mITT - modified intent to treat, RNA - ribonucleic acid, RVR - rapid virologic response (HCV RNA < LLOQ, TND at Week 4), SVR12 - sustained virologic response at follow-up Week 12, SVR24 - sustained virologic response at follow-up Week 24, TD - target detected, TND - target not detected, VBT - virologic breakthrough

<sup>a</sup> SVR12 (primary endpoint, imputed - next value carried backwards): subjects with missing HCV RNA at follow-up Week 12 who had HCV RNA < LLOQ, TD or TND at the next available measurement were considered responders for SVR12

<sup>b</sup> Other non-responders include subjects whose HCV RNA < LLOQ TND at EOT but who are missing post-treatment Week 12 and subsequent time points HCV RNA.

<sup>c</sup> Other on-treatment failures include non-responders with missing or detectable HCV RNA at EOT.

## 安全性

RBV と併用又は非併用での DCV 3DAA の 12 週間投与は、ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変を有する未治療及び既治療の被験者において良好な忍容性を示した (Table 2.7.6.23-4)。

- 本試験では、死亡は認められなかった。
- 投与中の重篤な有害事象が全体で 9 例（4.5%）に報告された。投与中の重篤な有害事象の発現割合は DCV 3DAA + RBV 群の方が DCV 3DAA 群より高かった（それぞれ 7.0%及び 2.0%）。DCV 3DAA + RBV の投与を受けた 2 例の未治療例に過量投与が報告された。2 例以上に報告された投与中の重篤な有害事象（基本語）は本事象のみであった。3 件の重篤な有害事象が治験薬と関連ありと判断され、これらはいずれも DCV 3DAA + RBV 群に発現したものであった〔薬物性肝障害、貧血及び過量投与〕。
- 有害事象による治験薬の投与中止が全体で 4 例（2%）に認められ、全例が DCV 3DAA + RBV 群の被験者であった。投与中止に至った有害事象は、Grade 4 の貧血（2 例）、Grade 3 のヘモグロビン減少（1 例、貧血も発現）、Grade 2 の咳嗽（1 例）及び Grade 4 の薬物性肝障害（1 例）であった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象が全体で 12 例（5.9%）に発現し、発現割合は投与群間で同様であった（DCV 3DAA 群：4.9%、DCV 3DAA + RBV 群：7.0%）。
- 全体で、特に多くみられた有害事象（発現割合が 10%以上）は疲労、頭痛、悪心、下痢、不眠症及びそう痒症であり、発現割合はコホート間で同程度であった。
- 貧血が全体で 14 例（6.9%）に報告され、全例が DCV 3DAA + RBV 群の被験者であった。DCV 3DAA 群の被験者に貧血は発現しなかった。
- Grade 3 又は 4 の血液学的異常の発現割合は低かった（全体で 2.5%以下）。治験薬投与開始後に発現した Grade 3 又は 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）異常が全体で 4 例（2.0%）に報告された。Grade 3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）異常が全体で 3 例（1.5%）に報告された。
- ALT/AST の異常は投与中止後、速やかに改善した。全投与群で、改善（少なくとも 1 Grade の低下）までの期間の中央値は、ALT では 14 日、AST では 8 日であった。ベースライン又は投与中の最低 Grade（いずれか高い方）に回復するまでの期間の中央値は、ALT では 33 日、AST では 22 日であった。最初の Grade 3 又は 4 の ALT 及び AST 異常までの期間の中央値は、それぞれ 57 日及び 48 日であった。
- 本試験では、Grade 3 の総ビリルビン増加が 3 件報告され（すべて DCV 3DAA + RBV 群）、Grade 4 の増加は報告されなかった。
- 1 例の被験者が Hy's Law 及び pDILI の生化学的基準に該当した。この被験者は DCV 3DAA + RBV 群であった。治験薬は投与 6 週後に中止された。この被験者は無症状のままであり、非代償性肝硬変は認められなかった。臨床検査値異常は抗 HCV 療法中止後約 6 週間で正常化し、この被験者は SVR12 を達成した。

なお、5%以上の被験者に認められた有害事象、すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表は APPENDIX 1、APPENDIX 2 及び APPENDIX 3 にそれぞれ示す。

**Table 2.7.6.23-4: 安全性の要約：治験薬投与例**

|                                                             | Number of Subjects (%) |                               |                       |                               |                       |                              |                    |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                             | Treatment Naive        |                               | Treatment Experienced |                               | Total by Regimen      |                              |                    |
|                                                             | DCV 3DAA<br>(N = 57)   | DCV 3DAA<br>+ RBV<br>(N = 55) | DCV 3DAA<br>(N = 45)  | DCV 3DAA<br>+ RBV<br>(N = 45) | DCV 3DAA<br>(N = 102) | DCV<br>3DAA+RBV<br>(N = 100) | Total<br>(N = 202) |
| Death                                                       | 0                      | 0                             | 0                     | 0                             | 0                     | 0                            | 0                  |
| SAEs                                                        | 1 (1.8)                | 5 (9.1)                       | 1 (2.2)               | 2 (4.4)                       | 2 (2.0)               | 7 (7.0)                      | 9 (4.5)            |
| AEs Leading to<br>Discontinuation of Study<br>Drugs         | 0                      | 2 (3.6)                       | 0                     | 2 (4.4)                       | 0                     | 4 (4.0)                      | 4 (2.0)            |
| Grade 3 to 4 AEs                                            | 1 (1.8)                | 5 (9.1)                       | 4 (8.9)               | 2 (4.4)                       | 5 (4.9)               | 7 (7.0)                      | 12 (5.9)           |
| Most common AEs (≥ 10% overall)                             |                        |                               |                       |                               |                       |                              |                    |
| 疲労                                                          | 6 (10.5)               | 16 (29.1)                     | 6 (13.3)              | 12 (26.7)                     | 12 (11.8)             | 28 (28.0)                    | 40 (19.8)          |
| 頭痛                                                          | 9 (15.8)               | 9 (16.4)                      | 8 (17.8)              | 14 (31.1)                     | 17 (16.7)             | 23 (23.0)                    | 40 (19.8)          |
| 悪心                                                          | 11 (19.3)              | 10 (18.2)                     | 3 (6.7)               | 7 (15.6)                      | 14 (13.7)             | 17 (17.0)                    | 31 (15.3)          |
| 下痢                                                          | 7 (12.3)               | 6 (10.9)                      | 6 (13.3)              | 3 (6.7)                       | 13 (12.7)             | 9 (9.0)                      | 22 (10.9)          |
| 不眠症                                                         | 3 (5.3)                | 8 (14.5)                      | 3 (6.7)               | 7 (15.6)                      | 6 (5.9)               | 15 (15.0)                    | 21 (10.4)          |
| そう痒症                                                        | 2 (3.5)                | 4 (7.3)                       | 4 (8.9)               | 11 (24.4)                     | 6 (5.9)               | 15 (15.0)                    | 21 (10.4)          |
| Laboratory Abnormalities                                    |                        |                               |                       |                               |                       |                              |                    |
| Anemia                                                      | 0                      | 5 (9.1)                       | 0                     | 9 (20.0)                      | 0                     | 14 (14.0)                    | 14 (6.9)           |
| Grade 3 to 4 Treatment Emergent<br>Laboratory Abnormalities |                        |                               |                       |                               |                       |                              |                    |
| Hemoglobin                                                  | 0                      | 2 (3.6)                       | 0                     | 3 (6.7)                       | 0                     | 5 (5.0)                      | 5 (2.5)            |
| Leukocytes                                                  | 0                      | 1 (1.8)                       | 0                     | 0                             | 0                     | 1(1.0)                       | 1 (0.5)            |
| Neutrophils + Bands                                         | 1 (1.8)                | 0                             | 0                     | 1 (2.2)                       | 1 (1.0)               | 1 (1.0)                      | 2 (1.0)            |
| Lymphocytes                                                 | 0                      | 0                             | 1 (2.2)               | 3 (6.7)                       | 1 (1.0)               | 3 (3.0)                      | 4 (2.0)            |
| Platelet count <sup>a</sup>                                 | 1 (1.8)                | 1 (1.8)                       | 1 (2.2)               | 1 (2.2)                       | 2 (2.0)               | 2 (2.0)                      | 4 (2.0)            |
| INR                                                         | 0                      | 0                             | 0                     | 0                             | 0                     | 0                            | 0                  |
| ALT                                                         | 2 (3.5)                | 0                             | 1 (2.2)               | 1 (2.2)                       | 3 (2.9)               | 1 (1.0)                      | 4 (2.0)            |
| AST                                                         | 1 (1.8)                | 0                             | 1 (2.2)               | 1 (2.2)                       | 2 (2.0)               | 1 (1.0)                      | 3 (1.5)            |

| Number of Subjects (%) |                      |                               |                       |                               |                       |                              |                    |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|
|                        | Treatment Naive      |                               | Treatment Experienced |                               | Total by Regimen      |                              |                    |
|                        | DCV 3DAA<br>(N = 57) | DCV 3DAA<br>+ RBV<br>(N = 55) | DCV 3DAA<br>(N = 45)  | DCV 3DAA<br>+ RBV<br>(N = 45) | DCV 3DAA<br>(N = 102) | DCV<br>3DAA+RBV<br>(N = 100) | Total<br>(N = 202) |
| Total bilirubin        | 0                    | 2 (3.6)                       | 0                     | 1 (2.2)                       | 0                     | 3 (3.0)                      | 3 (1.5)            |
| ALP                    | 0                    | 0                             | 0                     | 0                             | 0                     | 0                            | 0                  |
| Albumin                | 0                    | 0                             | 0                     | 0                             | 0                     | 0                            | 0                  |
| Creatinine, enzymatic  | 0                    | 0                             | 0                     | 0                             | 0                     | 0                            | 0                  |
| Lipase                 | 4 (7.0)              | 1 (1.8)                       | 1 (2.2)               | 0                             | 5 (4.9)               | 1 (1.0)                      | 6 (3.0)            |

Abbreviations: 3 DAA - direct acting antiviral, AEs - adverse events, ALP - alkaline phosphatase, ALT - alanine aminotransferase, AST - aspartate aminotransferase, DCV - daclatasvir, INR - international normalized ratio, RBV - ribavirin, SAEs - serious adverse events

<sup>a</sup> Based on observed data for platelet values, the denominator in the DCV 3DAA group of the treatment-naive cohort is 56, and the denominator for total subjects is 201.

## その他

### HCV 薬剤耐性

#### ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換

- ベースラインの NS5A 配列の解析結果が得られ、投与終了 24 週後の HCV RNA データが得られているジェノタイプ 1a の肝硬変を有する被験者における SVR24 達成割合は、ベースライン時に耐性との関連が知られている NS5A 領域におけるアミノ酸置換が認められなかった被験者の方が、ベースライン時にアミノ酸置換が認められた被験者より約 6%高かった (93.2%対 86.7%)。しかし、ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換が認められた被験者の割合が低かったため、全体の SVR24 達成割合に対する影響はわずかであった (NS5A 領域におけるアミノ酸置換がない被験者では 93.2%、全体では 92.5%)。DCV 3DAA 投与に RBV を追加すると、治療歴があるか否か又はベースライン時に NS5A 領域におけるアミノ酸置換が認められたか否かによらず、SVR24 達成割合は約 5%増加した。未治療例の SVR24 達成割合は既治療例より約 8%高かったが、この差は NS5A 領域におけるアミノ酸置換によるものではなかった。
- ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換 [メチオニン (M) 28、グルタミン (Q) 30、ロイシン (L) 31 及び/又はチロシン (Y) 93] がジェノタイプ 1a の被験者の 10.1% (149 例中 15 例) に検出された。
- これらの NS5A 領域におけるアミノ酸置換をもたない被験者及びこれらのアミノ酸置換を有する被験者の SVR24 達成割合は、それぞれ 93.2% (132 例中 123 例) 及び 86.7% (15 例中 13 例) であった。比較のため示すと、これらの NS5A 領域におけるアミノ酸置換を有する未治療例の SVR24 達成割合は 100.0% (9 例中 9 例) であり、これらの NS5A 領域におけるアミノ酸置換を有する既治療例の SVR24 達成割合は 66.7% (6 例中 4 例) であった。また、これらの NS5A 領域におけるアミノ酸置換を有する DCV 3DAA + RBV の投与を受けた被験者の SVR24 達成割合は 100.0% (6 例中 6 例) であったのに対し、DCV 3DAA の投与を受けた被験者の SVR24 達成割合は 77.8% (9 例中 7 例) であった。
- ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換は、本試験のジェノタイプ 1b の被験者における SVR24 達成割合に影響を及ぼさなかった。
  - ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換 [L31I/M 又は Y93 ヒスチジン (H) ] がジェノタイプ 1b の被験者の 17.3% (52 例中 9 例) に検出された。これらの被験者は全例が SVR24 を達成した。
- ジェノタイプ 6cl の 1 例の被験者は SVR24 を達成したことから、ベースラインの NS5A 領域におけるアミノ酸置換がこの被験者における SVR24 達成割合に影響を及ぼしたとは考えられなかった。

#### ベースラインの非構造蛋白 3 (以下、NS3) 領域におけるアミノ酸置換

- 特に症例数が限られていることを考慮すると、ベースラインの NS3 領域におけるアミノ酸置換はジェノタイプ 1a 又はジェノタイプ 1b の被験者における SVR24 達成割合に有意な影響を及ぼしたとは考えられなかった。

#### ベースラインの非構造蛋白 5B (以下、NS5B) 領域におけるアミノ酸置換

- アラニン (A) 421 のベースラインの NS5B 領域におけるアミノ酸置換は、DCV 3DAA + RBV の投与を受けたジェノタイプ 1a の既治療例における SVR24 達成割合を低下させたが、症例は少数であった。
  - ベースラインの NS5B-A421 バリン (V) は、配列が得られたジェノタイプ 1a の被験者の 20.4% (49 例中 10 例) に検出された。

- NS5B-A421V を有する未治療例の SVR24 達成割合は 100% (2 例中 2 例) であったのに対し、既治療例では 50.0% (8 例中 4 例) であった。1 例のウイルス学的無効例はベースライン時に NS5A-Q30H-Y93H 及び NS5B-A421V を有していた。
- ベースラインに NS5B 領域におけるアミノ酸置換を有していたジェノタイプ 1b の被験者にはウイルス学的無効は認められなかった。

#### 無効時点での NS5A/NS3/NS5B 薬剤耐性関連変異の組み合わせ

- 3 つの治験薬すべてに対する薬剤耐性関連変異が投与中のウイルス学的無効例 3 例中 2 例に検出され、2 つの治験薬に対する薬剤耐性関連変異 (NS5A/NS3 薬剤耐性関連変異) がウイルス学的リラプスの認められた 8 例中 7 例に検出された。
- ジェノタイプ 1a の被験者では、最も多く発現した NS5A 薬剤耐性関連変異は Q30 グルタミン酸 (E) /H/アルギニン (R) で検出された (54.5%)。NS3 については R155 リジン (K) が多く発現し (81.8%)、NS5B ではプロリン (P) 495L/セリン (S) が発現した (18.2%)。
- SVR24 を達成しなかったジェノタイプ 1b の被験者 1 例では、Y93H のみが検出され、それぞれ ASV 又は BCV の *in vitro* 活性の喪失をもたらすことが知られている NS3 又は NS5B の薬剤耐性関連変異は認められなかった。

#### 結論

以下に、ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変を有する被験者に DCV 3DAA を 12 週間投与したときの抗ウイルス活性及び安全性に関する結論を示す。

- DCV 3DAA の投与を受けた未治療例及び既治療例の両方で高い SVR12 達成割合が得られた。SVR12 達成割合は、RBV と非併用の場合は未治療例及び既治療例でそれぞれ 93.0%及び 86.7%であり、RBV と併用の場合はそれぞれ 100%及び 93.3%であった。SVR12 達成割合は各コホート内の各群でヒストリカルな閾値を上回った。
  - ジェノタイプ 1a に感染した治療困難な被験者では、DCV 3DAA 投与に RBV を追加するとベネフィットが増加すると考えられた (全コホートでの SVR12 達成割合は、DCV 3DAA + RBV 群では 95.9%であったのに対し、RBV を併用しない DCV 3DAA 群では 88.0%であった)。このベネフィットは未治療群でより明らかであった。
  - ジェノタイプ 1b に感染した被験者では、SVR12 達成割合は一様に高かった。RBV と非併用で DCV 3DAA の投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例、並びに DCV 3DAA + RBV の投与を受けたジェノタイプ 1b の未治療例及び既治療例で、100%の SVR12 達成割合が得られた。
  - すべてのサブグループ因子 (年齢、性別、ペグインターフェロンアルファ/RBV による前治療でのリラプス例、partial responder 又は null responder を含む) 及びウイルス因子 (ベースラインのウイルス量) について、未治療例及び既治療例で高い SVR12 達成割合が得られた。
  - DCV 3DAA の投与を受けた未治療コホートでは、(FibroTest により判定した) 肝線維化のすべてのステージで SVR12 達成割合は一様に高く、84.2% (F3) ~100% (F4) の範囲であった。また、DCV 3DAA の投与を受けた既治療コホートでは、SVR12 達成割合は 75.0% (F1) ~100% (F3) の範囲であった。
  - SVR24 達成割合は一貫して高く、SVR12 達成割合と同程度であった。このことから、RBV との併用又は非併用での DCV 3DAA の有効性の持続性が示された。
- DCV 3DAA は本試験の肝硬変を有する被験者集団において良好な忍容性を示した。
  - 重篤な有害事象の全体の発現割合は 4.5%であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.0%であった。

- Grade 3 又は 4 の ALT 上昇の頻度は低く、被験者全体の 2.0%、RBV と非併用で DCV 3DAA の投与を受けた被験者の 2.9%、DCV 3DAA + RBV の投与を受けた被験者の 1.0%に発現した。
- pDILI（及び Hy's Law）の 1 件の事象は非代償性肝硬変を伴わずに回復した。



**APPENDIX 1 5%以上の被験者に認められた有害事象 (AI443113 試験、治験薬投与例)**

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 40 (70.2)           | 48 (87.3)               | 31 (68.9)           | 42 (93.3)               | 71 (69.6)            | 90 (90.0)                | 161 (79.7)     |
| 胃腸障害                                         | 22 (38.6)           | 22 (40.0)               | 15 (33.3)           | 23 (51.1)               | 37 (36.3)            | 45 (45.0)                | 82 (40.6)      |
| 悪心                                           | 11 (19.3)           | 10 (18.2)               | 3 ( 6.7)            | 7 (15.6)                | 14 (13.7)            | 17 (17.0)                | 31 (15.3)      |
| 下痢                                           | 7 (12.3)            | 6 (10.9)                | 6 (13.3)            | 3 ( 6.7)                | 13 (12.7)            | 9 ( 9.0)                 | 22 (10.9)      |
| 上腹部痛                                         | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 5 (11.1)                | 3 ( 2.9)             | 6 ( 6.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 嘔吐                                           | 4 ( 7.0)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 4 ( 3.9)             | 5 ( 5.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 消化不良                                         | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 4 ( 3.9)             | 4 ( 4.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 腹痛                                           | 1 ( 1.8)            | 3 ( 5.5)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 4 ( 4.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 放屁                                           | 3 ( 5.3)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 3 ( 2.9)             | 1 ( 1.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 一般・全身障害および投与部位の<br>状態                        | 11 (19.3)           | 23 (41.8)               | 9 (20.0)            | 21 (46.7)               | 20 (19.6)            | 44 (44.0)                | 64 (31.7)      |
| 疲労                                           | 6 (10.5)            | 16 (29.1)               | 6 (13.3)            | 12 (26.7)               | 12 (11.8)            | 28 (28.0)                | 40 (19.8)      |
| 無力症                                          | 3 ( 5.3)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 3 ( 2.9)             | 8 ( 8.0)                 | 11 ( 5.4)      |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 6 (10.5)            | 19 (34.5)               | 11 (24.4)           | 25 (55.6)               | 17 (16.7)            | 44 (44.0)                | 61 (30.2)      |
| そう痒症                                         | 2 ( 3.5)            | 4 ( 7.3)                | 4 ( 8.9)            | 11 (24.4)               | 6 ( 5.9)             | 15 (15.0)                | 21 (10.4)      |
| 発疹                                           | 1 ( 1.8)            | 6 (10.9)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 3 ( 2.9)             | 9 ( 9.0)                 | 12 ( 5.9)      |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 1.8)            | 5 ( 9.1)                | 1 ( 2.2)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 8 ( 8.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| 脱毛症                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 2 ( 4.4)            | 4 ( 8.9)                | 2 ( 2.0)             | 6 ( 6.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 神経系障害                                        | 13 (22.8)           | 15 (27.3)               | 11 (24.4)           | 21 (46.7)               | 24 (23.5)            | 36 (36.0)                | 60 (29.7)      |
| 頭痛                                           | 9 (15.8)            | 9 (16.4)                | 8 (17.8)            | 14 (31.1)               | 17 (16.7)            | 23 (23.0)                | 40 (19.8)      |
| 浮動性めまい                                       | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 6 (13.3)                | 0                    | 8 ( 8.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 嗜眠                                           | 0                   | 2 ( 3.6)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 5 ( 5.0)                 | 7 ( 3.5)       |
| 精神障害                                         | 7 (12.3)            | 13 (23.6)               | 5 (11.1)            | 19 (42.2)               | 12 (11.8)            | 32 (32.0)                | 44 (21.8)      |
| 不眠症                                          | 3 ( 5.3)            | 8 (14.5)                | 3 ( 6.7)            | 7 (15.6)                | 6 ( 5.9)             | 15 (15.0)                | 21 (10.4)      |
| 易刺激性                                         | 0                   | 3 ( 5.5)                | 1 ( 2.2)            | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 7 ( 7.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 不安                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 3 ( 3.0)                 | 5 ( 2.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 睡眠障害                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 3 ( 6.7)                | 1 ( 1.0)             | 3 ( 3.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 13 (22.8)           | 12 (21.8)               | 12 (26.7)           | 5 (11.1)                | 25 (24.5)            | 17 (17.0)                | 42 (20.8)      |
| 上気道感染                                        | 3 ( 5.3)            | 1 ( 1.8)                | 4 ( 8.9)            | 1 ( 2.2)                | 7 ( 6.9)             | 2 ( 2.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 鼻炎                                           | 1 ( 1.8)            | 3 ( 5.5)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 4 ( 4.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 口腔ヘルペス                                       | 0                   | 3 ( 5.5)                | 2 ( 4.4)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 3 ( 3.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 気管支炎                                         | 4 ( 7.0)            | 0                       | 0                   | 0                       | 4 ( 3.9)             | 0                        | 4 ( 2.0)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 4 ( 7.0)            | 12 (21.8)               | 4 ( 8.9)            | 16 (35.6)               | 8 ( 7.8)             | 28 (28.0)                | 36 (17.8)      |
| 呼吸困難                                         | 0                   | 6 (10.9)                | 1 ( 2.2)            | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 10 (10.0)                | 11 ( 5.4)      |
| 咳嗽                                           | 1 ( 1.8)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 5 (11.1)                | 1 ( 1.0)             | 9 ( 9.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| 労作性呼吸困難                                      | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 0                   | 5 (11.1)                | 1 ( 1.0)             | 7 ( 7.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 4 ( 7.0)            | 7 (12.7)                | 5 (11.1)            | 4 ( 8.9)                | 9 ( 8.8)             | 11 (11.0)                | 20 ( 9.9)      |
| 背部痛                                          | 0                   | 0                       | 3 ( 6.7)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 1 ( 1.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 臨床検査                                         | 3 ( 5.3)            | 5 ( 9.1)                | 3 ( 6.7)            | 8 (17.8)                | 6 ( 5.9)             | 13 (13.0)                | 19 ( 9.4)      |
| ヘモグロビン減少                                     | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 0                    | 6 ( 6.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 0                   | 7 (12.7)                | 1 ( 2.2)            | 9 (20.0)                | 1 ( 1.0)             | 16 (16.0)                | 17 ( 8.4)      |
| 貧血                                           | 0                   | 7 (12.7)                | 0                   | 8 (17.8)                | 0                    | 15 (15.0)                | 15 ( 7.4)      |
| 代謝および栄養障害                                    | 4 ( 7.0)            | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 6 ( 5.9)             | 4 ( 4.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 0                   | 6 (10.9)                | 3 ( 6.7)            | 0                       | 3 ( 2.9)             | 6 ( 6.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 5 ( 5.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 眼障害                                          | 2 ( 3.5)            | 0                       | 0                   | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 3 ( 3.0)                 | 5 ( 2.5)       |

MedDRA Version: 17.0

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443113\tables\rt-ae-145-v01.sas

19FEB2015 12:16

APPENDIX 2 治験薬投与中に認められたすべての有害事象 (AI443113 試験、治験薬投与例)

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 40 (70.2)           | 48 (87.3)               | 31 (68.9)           | 42 (93.3)               | 71 (69.6)            | 90 (90.0)                | 161 (79.7)     |
| 胃腸障害                                         | 22 (38.6)           | 22 (40.0)               | 15 (33.3)           | 23 (51.1)               | 37 (36.3)            | 45 (45.0)                | 82 (40.6)      |
| 悪心                                           | 11 (19.3)           | 10 (18.2)               | 3 ( 6.7)            | 7 (15.6)                | 14 (13.7)            | 17 (17.0)                | 31 (15.3)      |
| 下痢                                           | 7 (12.3)            | 6 (10.9)                | 6 (13.3)            | 3 ( 6.7)                | 13 (12.7)            | 9 ( 9.0)                 | 22 (10.9)      |
| 上腹部痛                                         | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 5 (11.1)                | 3 ( 2.9)             | 6 ( 6.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 嘔吐                                           | 4 ( 7.0)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 4 ( 3.9)             | 5 ( 5.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 消化不良                                         | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 4 ( 3.9)             | 4 ( 4.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 便秘                                           | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 2 ( 4.4)            | 2 ( 4.4)                | 3 ( 2.9)             | 4 ( 4.0)                 | 7 ( 3.5)       |
| 口内乾燥                                         | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 3 ( 2.9)             | 3 ( 3.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 腹部膨満                                         | 2 ( 3.5)            | 0                       | 2 ( 4.4)            | 1 ( 2.2)                | 4 ( 3.9)             | 1 ( 1.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 腹痛                                           | 1 ( 1.8)            | 3 ( 5.5)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 4 ( 4.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 腹部不快感                                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 2 ( 4.4)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 1 ( 1.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 放屁                                           | 3 ( 5.3)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 3 ( 2.9)             | 1 ( 1.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 2 ( 2.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 胃炎                                           | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 歯痛                                           | 0                   | 0                       | 2 ( 4.4)            | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 口腔内潰瘍形成                                      | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 肛門そう痒症                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 呼気臭                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 齲歯                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 流涎過多                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 一般・全身障害および投与部位の<br>状態                        | 11 (19.3)           | 23 (41.8)               | 9 (20.0)            | 21 (46.7)               | 20 (19.6)            | 44 (44.0)                | 64 (31.7)      |
| 疲労                                           | 6 (10.5)            | 16 (29.1)               | 6 (13.3)            | 12 (26.7)               | 12 (11.8)            | 28 (28.0)                | 40 (19.8)      |
| 無力症                                          | 3 ( 5.3)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 3 ( 2.9)             | 8 ( 8.0)                 | 11 ( 5.4)      |
| 胸部不快感                                        | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 3 ( 3.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| インフルエンザ様疾患                                   | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 3 ( 3.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 発熱                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| びくびく感                                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 悪寒                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 異常感                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 冷感                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 熱感                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 宿酔                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 局所腫脹                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 末梢性浮腫                                        | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 疼痛                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 末梢腫脹                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 血管穿刺部位内出血                                    | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 6 (10.5)            | 19 (34.5)               | 11 (24.4)           | 25 (55.6)               | 17 (16.7)            | 44 (44.0)                | 61 (30.2)      |
| そう痒症                                         | 2 ( 3.5)            | 4 ( 7.3)                | 4 ( 8.9)            | 11 (24.4)               | 6 ( 5.9)             | 15 (15.0)                | 21 (10.4)      |
| 発疹                                           | 1 ( 1.8)            | 6 (10.9)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 3 ( 2.9)             | 9 ( 9.0)                 | 12 ( 5.9)      |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 1.8)            | 5 ( 9.1)                | 1 ( 2.2)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 8 ( 8.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| 脱毛症                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 2 ( 4.4)            | 4 ( 8.9)                | 2 ( 2.0)             | 6 ( 6.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 全身性そう痒症                                      | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 紅斑                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 扁平苔癬                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 紅斑性皮疹                                        | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| そう痒性皮疹                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 蕁麻疹                                          | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| ざ瘡                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 足底紅斑                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 全身性皮疹                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 斑状丘疹状皮疹                                      | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 酒さ                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚色素過剰                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚病変                                         | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚潰瘍                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 乾皮症                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 神経系障害                                        | 13 (22.8)           | 15 (27.3)               | 11 (24.4)           | 21 (46.7)               | 24 (23.5)            | 36 (36.0)                | 60 (29.7)      |
| 頭痛                                           | 9 (15.8)            | 9 (16.4)                | 8 (17.8)            | 14 (31.1)               | 17 (16.7)            | 23 (23.0)                | 40 (19.8)      |
| 浮動性めまい                                       | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 6 (13.3)                | 0                    | 8 ( 8.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 嗜眠                                           | 0                   | 2 ( 3.6)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 5 ( 5.0)                 | 7 ( 3.5)       |
| 味覚異常                                         | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 4 ( 4.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 注意力障害                                        | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 記憶障害                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 坐骨神経痛                                        | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 味覚消失                                         | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 手根管症候群                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 精神的機能障害                                      | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 末梢性ニューロパチー                                   | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 睡眠の質低下                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛                                    | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 失神                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 精神障害                                         | 7 (12.3)            | 13 (23.6)               | 5 (11.1)            | 19 (42.2)               | 12 (11.8)            | 32 (32.0)                | 44 (21.8)      |
| 不眠症                                          | 3 ( 5.3)            | 8 (14.5)                | 3 ( 6.7)            | 7 (15.6)                | 6 ( 5.9)             | 15 (15.0)                | 21 (10.4)      |
| 易刺激性                                         | 0                   | 3 ( 5.5)                | 1 ( 2.2)            | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 7 ( 7.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 不安                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 3 ( 3.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 睡眠障害                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 3 ( 6.7)                | 1 ( 1.0)             | 3 ( 3.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 異常な夢                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 3 ( 3.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| うつ病                                          | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 感情不安定                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 気分動揺                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 激越                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 無感情                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 錯乱状態                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 白日夢                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 抑うつ気分                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 抑うつ症状                                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| リビドー減退                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 感染症および寄生虫症                                   | 13 (22.8)           | 12 (21.8)               | 12 (26.7)           | 5 (11.1)                | 25 (24.5)            | 17 (17.0)                | 42 (20.8)      |
| 上気道感染                                        | 3 ( 5.3)            | 1 ( 1.8)                | 4 ( 8.9)            | 1 ( 2.2)                | 7 ( 6.9)             | 2 ( 2.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 鼻炎                                           | 1 ( 1.8)            | 3 ( 5.5)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 4 ( 4.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 口腔ヘルペス                                       | 0                   | 3 ( 5.5)                | 2 ( 4.4)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 3 ( 3.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 気管支炎                                         | 4 ( 7.0)            | 0                       | 0                   | 0                       | 4 ( 3.9)             | 0                        | 4 ( 2.0)       |
| 尿路感染                                         | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 2 ( 2.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 鼻咽頭炎                                         | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 副鼻腔炎                                         | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 3 ( 3.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 麦粒腫                                          | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| インフルエンザ                                      | 0                   | 0                       | 2 ( 4.4)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 咽頭炎                                          | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 膀胱炎                                          | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 眼感染                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 胃腸炎                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| ウイルス性胃腸炎                                     | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| ヘルペスウイルス感染                                   | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 肺炎                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 処置後感染                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 気道感染                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 細菌性気道感染                                      | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 歯膿瘍                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 歯感染                                          | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 外陰部陰カンジダ症                                    | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 4 ( 7.0)            | 12 (21.8)               | 4 ( 8.9)            | 16 (35.6)               | 8 ( 7.8)             | 28 (28.0)                | 36 (17.8)      |
| 呼吸困難                                         | 0                   | 6 (10.9)                | 1 ( 2.2)            | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 10 (10.0)                | 11 ( 5.4)      |
| 咳嗽                                           | 1 ( 1.8)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 5 (11.1)                | 1 ( 1.0)             | 9 ( 9.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| 労作性呼吸困難                                      | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 0                   | 5 (11.1)                | 1 ( 1.0)             | 7 ( 7.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 鼻出血                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 鼻閉                                           | 0                   | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 口腔咽頭痛                                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 鼻漏                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 副鼻腔うっ血                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 咽喉乾燥                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 気道うっ血                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 喘息                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 低酸素症                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 湿性咳嗽                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 肺うっ血                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| アレルギー性鼻炎                                     | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| くしゃみ                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 4 ( 7.0)            | 7 (12.7)                | 5 (11.1)            | 4 ( 8.9)                | 9 ( 8.8)             | 11 (11.0)                | 20 ( 9.9)      |
| 関節痛                                          | 2 ( 3.5)            | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 3 ( 2.9)             | 2 ( 2.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 背部痛                                          | 0                   | 0                       | 3 ( 6.7)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 1 ( 1.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 筋痙縮                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 3 ( 3.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 筋肉痛                                          | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 四肢痛                                          | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 関節炎                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 0                       | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 筋骨格痛                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 関節腫脹                                         | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 筋力低下                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 頸部痛                                          | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 膝蓋大腿関節痛症候群                                   | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 臨床検査                                         | 3 ( 5.3)            | 5 ( 9.1)                | 3 ( 6.7)            | 8 (17.8)                | 6 ( 5.9)             | 13 (13.0)                | 19 ( 9.4)      |
| ヘモグロビン減少                                     | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 0                    | 6 ( 6.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 2 ( 3.5)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 3 ( 2.9)             | 0                        | 3 ( 1.5)       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 血圧上昇                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少                             | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 肝酵素上昇                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                             | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 心拍数増加                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| リパーゼ増加                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 体重増加                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 0                   | 7 (12.7)                | 1 ( 2.2)            | 9 (20.0)                | 1 ( 1.0)             | 16 (16.0)                | 17 ( 8.4)      |
| 貧血                                           | 0                   | 7 (12.7)                | 0                   | 8 (17.8)                | 0                    | 15 (15.0)                | 15 ( 7.4)      |
| 内出血発生の増加傾向                                   | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 脾腫                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 代謝および栄養障害                                    | 4 ( 7.0)            | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 6 ( 5.9)             | 4 ( 4.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| 食欲減退                                         | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 2 ( 2.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 脱水                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 高カリウム血症                                      | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 低血糖症                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 食欲亢進                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 0                   | 6 (10.9)                | 3 ( 6.7)            | 0                       | 3 ( 2.9)             | 6 ( 6.0)                 | 9 ( 4.5)       |
| 靱帯捻挫                                         | 0                   | 0                       | 2 ( 4.4)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 過量投与                                         | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 0                       | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 関節損傷                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 半月板損傷                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 処置による悪心                                      | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 反復性挫傷                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 熱傷                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 腎および尿路障害                                     | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 3 ( 2.9)             | 3 ( 3.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 多尿                                           | 2 ( 3.5)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 着色尿                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 血尿                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |



2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 頻尿                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 腎仙痛                                          | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 生殖系および乳房障害                                   | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 5 ( 5.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 勃起不全                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| バルトリン嚢腫                                      | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 乳房過形成                                        | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 乳房腫瘍                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 乳房痛                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 外陰腔不快感                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 血管障害                                         | 2 ( 3.5)            | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 3 ( 3.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| ほてり                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 0                       | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 高血圧                                          | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 低血圧                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 血管石灰化                                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 眼障害                                          | 2 ( 3.5)            | 0                       | 0                   | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 3 ( 3.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 眼刺激                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 霰粒腫                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 眼瞼痛                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 霧視                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 硝子体浮遊物                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 耳および迷路障害                                     | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 外耳道紅斑                                        | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 耳鳴                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 回転性めまい                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 肝胆道系障害                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 薬物性肝障害                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 胆嚢ポリープ                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 高ビリルビン血症                                     | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 心臓障害                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 心房細動                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 免疫系障害                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 季節性アレルギー                                     | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 良性、悪性および詳細不明の新生<br>物 (嚢胞およびポリープを含む)          | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 浸潤性乳管癌                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |

MedDRA Version: 17.1

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443113\tables\rt-ae-14-v01.sas

19FEB2015 12:16

**APPENDIX 3** 治験薬投与中に認められた治験薬と関連のあるすべての有害事象（AI443113 試験、治験薬投与例）

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                 | 29 (50.9)           | 40 (72.7)               | 23 (51.1)           | 38 (84.4)               | 52 (51.0)            | 78 (78.0)                | 130 (64.4)     |
| 胃腸障害                                         | 12 (21.1)           | 14 (25.5)               | 12 (26.7)           | 17 (37.8)               | 24 (23.5)            | 31 (31.0)                | 55 (27.2)      |
| 悪心                                           | 9 (15.8)            | 8 (14.5)                | 2 ( 4.4)            | 7 (15.6)                | 11 (10.8)            | 15 (15.0)                | 26 (12.9)      |
| 下痢                                           | 5 ( 8.8)            | 5 ( 9.1)                | 5 (11.1)            | 3 ( 6.7)                | 10 ( 9.8)            | 8 ( 8.0)                 | 18 ( 8.9)      |
| 消化不良                                         | 2 ( 3.5)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 3 ( 2.9)             | 2 ( 2.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 腹部膨満                                         | 2 ( 3.5)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 1 ( 1.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 上腹部痛                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 3 ( 3.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 2 ( 2.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 腹部不快感                                        | 0                   | 0                       | 2 ( 4.4)            | 1 ( 2.2)                | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 腹痛                                           | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 便秘                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 口内乾燥                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 放屁                                           | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 口腔内潰瘍形成                                      | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 嘔吐                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 呼気臭                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 胃炎                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 歯痛                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 一般・全身障害および投与部位の<br>状態                        | 8 (14.0)            | 20 (36.4)               | 7 (15.6)            | 16 (35.6)               | 15 (14.7)            | 36 (36.0)                | 51 (25.2)      |
| 疲労                                           | 5 ( 8.8)            | 14 (25.5)               | 6 (13.3)            | 11 (24.4)               | 11 (10.8)            | 25 (25.0)                | 36 (17.8)      |
| 無力症                                          | 3 ( 5.3)            | 4 ( 7.3)                | 0                   | 3 ( 6.7)                | 3 ( 2.9)             | 7 ( 7.0)                 | 10 ( 5.0)      |
| インフルエンザ様疾患                                   | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 胸部不快感                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 悪寒                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 異常感                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 冷感                                           | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 熱感                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| びくびく感                                        | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 宿酔                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 疼痛                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 神経系障害                                        | 10 (17.5)           | 12 (21.8)               | 9 (20.0)            | 17 (37.8)               | 19 (18.6)            | 29 (29.0)                | 48 (23.8)      |
| 頭痛                                           | 7 (12.3)            | 8 (14.5)                | 8 (17.8)            | 10 (22.2)               | 15 (14.7)            | 18 (18.0)                | 33 (16.3)      |
| 浮動性めまい                                       | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 6 (13.3)                | 0                    | 8 ( 8.0)                 | 8 ( 4.0)       |
| 嗜眠                                           | 0                   | 2 ( 3.6)                | 2 ( 4.4)            | 3 ( 6.7)                | 2 ( 2.0)             | 5 ( 5.0)                 | 7 ( 3.5)       |
| 味覚異常                                         | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 4 ( 4.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 注意力障害                                        | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 記憶障害                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 味覚消失                                         | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 精神的機能障害                                      | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 睡眠の質低下                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚および皮下組織障害                                  | 4 ( 7.0)            | 11 (20.0)               | 7 (15.6)            | 16 (35.6)               | 11 (10.8)            | 27 (27.0)                | 38 (18.8)      |
| そう痒症                                         | 2 ( 3.5)            | 2 ( 3.6)                | 4 ( 8.9)            | 7 (15.6)                | 6 ( 5.9)             | 9 ( 9.0)                 | 15 ( 7.4)      |
| 発疹                                           | 1 ( 1.8)            | 3 ( 5.5)                | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 2 ( 2.0)             | 5 ( 5.0)                 | 7 ( 3.5)       |
| 皮膚乾燥                                         | 1 ( 1.8)            | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 2 ( 4.4)                | 2 ( 2.0)             | 4 ( 4.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 脱毛症                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 3 ( 3.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 全身性そう痒症                                      | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 紅斑                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 紅斑性皮疹                                        | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| そう痒性皮疹                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| ざ瘡                                           | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 全身性皮疹                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 斑状丘疹状皮疹                                      | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚色素過剰                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 皮膚病変                                         | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 精神障害                                         | 4 ( 7.0)            | 10 (18.2)               | 4 ( 8.9)            | 14 (31.1)               | 8 ( 7.8)             | 24 (24.0)                | 32 (15.8)      |
| 不眠症                                          | 2 ( 3.5)            | 6 (10.9)                | 3 ( 6.7)            | 6 (13.3)                | 5 ( 4.9)             | 12 (12.0)                | 17 ( 8.4)      |
| 易刺激性                                         | 0                   | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 6 ( 6.0)                 | 7 ( 3.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 睡眠障害                                         | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 感情不安定                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 不安                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| うつ病                                          | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 気分動揺                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 異常な夢                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 抑うつ気分                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| リビドー減退                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                | 1 ( 1.8)            | 7 (12.7)                | 0                   | 12 (26.7)               | 1 ( 1.0)             | 19 (19.0)                | 20 ( 9.9)      |
| 呼吸困難                                         | 0                   | 6 (10.9)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 0                    | 10 (10.0)                | 10 ( 5.0)      |
| 労作性呼吸困難                                      | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 1 ( 1.0)             | 5 ( 5.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| 咳嗽                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 0                    | 5 ( 5.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 鼻出血                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 咽喉乾燥                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 鼻閉                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 鼻漏                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 血液およびリンパ系障害                                  | 0                   | 7 (12.7)                | 0                   | 9 (20.0)                | 0                    | 16 (16.0)                | 16 ( 7.9)      |
| 貧血                                           | 0                   | 7 (12.7)                | 0                   | 8 (17.8)                | 0                    | 15 (15.0)                | 15 ( 7.4)      |
| 内出血発生の増加傾向                                   | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 臨床検査                                         | 2 ( 3.5)            | 4 ( 7.3)                | 2 ( 4.4)            | 5 (11.1)                | 4 ( 3.9)             | 9 ( 9.0)                 | 13 ( 6.4)      |
| ヘモグロビン減少                                     | 0                   | 2 ( 3.6)                | 0                   | 4 ( 8.9)                | 0                    | 6 ( 6.0)                 | 6 ( 3.0)       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 2 ( 3.5)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 3 ( 2.9)             | 0                        | 3 ( 1.5)       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 1 ( 1.8)            | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 肝酵素上昇                                        | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| リパーゼ増加                                       | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 体重増加                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | Naive               |                         | Experienced         |                         | Total                |                          | Total<br>N=202 |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
|                                              | DCV/ASV/325<br>N=57 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=55 | DCV/ASV/325<br>N=45 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=45 | DCV/ASV/325<br>N=102 | DCV/ASV/325+RBV<br>N=100 |                |
| 筋骨格系および結合組織障害                                | 2 ( 3.5)            | 5 ( 9.1)                | 2 ( 4.4)            | 2 ( 4.4)                | 4 ( 3.9)             | 7 ( 7.0)                 | 11 ( 5.4)      |
| 筋痙縮                                          | 0                   | 2 ( 3.6)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 3 ( 3.0)                 | 4 ( 2.0)       |
| 関節痛                                          | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 筋肉痛                                          | 1 ( 1.8)            | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 背部痛                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 関節腫脹                                         | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 筋力低下                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 筋骨格痛                                         | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 代謝および栄養障害                                    | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 2 ( 2.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 食欲減退                                         | 2 ( 3.5)            | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 3 ( 2.9)             | 2 ( 2.0)                 | 5 ( 2.5)       |
| 感染症および寄生虫症                                   | 0                   | 1 ( 1.8)                | 2 ( 4.4)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 1 ( 1.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| 口腔ヘルペス                                       | 0                   | 0                       | 2 ( 4.4)            | 0                       | 2 ( 2.0)             | 0                        | 2 ( 1.0)       |
| 鼻炎                                           | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 血管障害                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 1 ( 2.2)            | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 2 ( 2.0)                 | 3 ( 1.5)       |
| ほてり                                          | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 高血圧                                          | 0                   | 0                       | 1 ( 2.2)            | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 低血圧                                          | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 耳および迷路障害                                     | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 1 ( 1.0)             | 1 ( 1.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 耳鳴                                           | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 回転性めまい                                       | 1 ( 1.8)            | 0                       | 0                   | 0                       | 1 ( 1.0)             | 0                        | 1 ( 0.5)       |
| 肝胆道系障害                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 2 ( 4.4)                | 0                    | 2 ( 2.0)                 | 2 ( 1.0)       |
| 薬物性肝障害                                       | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 肝胆道系障害                                       |                     |                         |                     |                         |                      |                          |                |
| 高ビリルビン血症                                     | 0                   | 0                       | 0                   | 1 ( 2.2)                | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |
| 過量投与                                         | 0                   | 1 ( 1.8)                | 0                   | 0                       | 0                    | 1 ( 1.0)                 | 1 ( 0.5)       |

2.7.6 個々の試験のまとめ  
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C  
beclabuvir

|                        | Naive       |                 | Experienced |                 | Total       |                 |          |
|------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|----------|
| System Organ Class (%) | DCV/ASV/325 | DCV/ASV/325+RBV | DCV/ASV/325 | DCV/ASV/325+RBV | DCV/ASV/325 | DCV/ASV/325+RBV | Total    |
| Preferred Term (%)     | N=57        | N=55            | N=45        | N=45            | N=102       | N=100           | N=202    |
| 腎および尿路障害               | 0           | 0               | 0           | 1 ( 2.2)        | 0           | 1 ( 1.0)        | 1 ( 0.5) |
| 着色尿                    | 0           | 0               | 0           | 1 ( 2.2)        | 0           | 1 ( 1.0)        | 1 ( 0.5) |
| 生殖系および乳房障害             | 1 ( 1.8)    | 0               | 0           | 0               | 1 ( 1.0)    | 0               | 1 ( 0.5) |
| 勃起不全                   | 1 ( 1.8)    | 0               | 0           | 0               | 1 ( 1.0)    | 0               | 1 ( 0.5) |

MedDRA Version: 17.0

Program Source: s:\rho\bms\hcv\_daa\studies\ai443113\tables\rt-ae-rel-v01.sas

19FEB2015 12:18

### 2.7.6.24 AI443012 試験 (参考資料)

**試験の標題：**未治療のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者を対象とした BMS-791325、ペグインターフェロンアルファ 2a 及びリバビリン併用療法の前期第 2 相試験

**治験責任医師、治験実施施設及び地域：**10 施設（米国）

**公表文献：**なし（CSR 作成時）

**試験期間：**試験開始日：2010 年 10 月 1 日

試験終了日：2012 年 11 月 6 日

**試験の相：**前期第 2 相

#### 目的

##### 主要目的

未治療のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者を対象に、以下を指標として、BMS-791325（75 mg 及び 150 mg）+ペグインターフェロンアルファ 2a（pegIFN $\alpha$ -2a）+リバビリン（RBV）併用療法の安全性及び抗ウイルス活性をプラセボ+ pegIFN $\alpha$ -2a + RBV 併用療法と比較する。

- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の各発現割合を指標として安全性を評価する。
- Extended rapid virologic response（eRVR）達成割合〔投与 4 週後及び投与 12 週後の C 型肝炎ウイルス（HCV）RNA がともに検出不能（陰性）である被験者の割合〕を指標として抗ウイルス活性を評価する。

なお、投与 12 週後に主要解析を行い、この結果に基づいて他の BMS-791325 の試験の投与量を設定した。

##### 副次目的

- Rapid virologic response（RVR）達成割合（投与 4 週後の HCV RNA が陰性である被験者の割合）を評価する。
- Complete early virologic response（cEVR）達成割合（投与 12 週後の HCV RNA が陰性である被験者の割合）を評価する。
- Sustained virologic response 達成割合（投与終了後の HCV RNA が陰性である被験者の割合）：投与終了 12 週後（SVR12 達成割合）及び投与終了 24 週後（SVR24 達成割合）を評価する。
- ウイルス学的無効に関連する HCV 耐性変異を評価する。

##### 探索的目的

- BMS-791325 + pegIFN $\alpha$ -2a + RBV 併用療法の安全性及び抗ウイルス活性と BMS-791325 暴露量との関連性を探索的に評価する。
- BMS-791325、BMS-791325 の活性代謝物 BMS-794712、RBV 及び pegIFN $\alpha$ -2a の薬物動態を評価する。
- インターフェロン  $\lambda$  ファミリーの蛋白をコードする遺伝子（例：IL-28A、IL-28B、IL-29）の一塩基多型（SNP）と抗ウイルス活性の関連性を探索的に評価する。



## 試験デザイン

本試験は、未治療のジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。被験者を 75 mg 群、150 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 の比率でランダム化し、pegIFN $\alpha$ -2a + RBV 併用下で BMS-791325 又はプラセボを 1 日 2 回投与した。投与期間は 48 週間、投与終了後の追跡期間は 48 週間とした。

他の BMS-791325 の試験の投与量設定のために、本試験の投与 12 週後に主要解析を行った。主要解析用データはブリストル・マイヤーズ スクイブ社の従業員のみに開示され、施設及び被験者には試験期間中（96 週）の盲検性が維持された。ただし治験実施計画書に規定された安全性上の理由により割付けの開示及び中止の判断が必要となった被験者については、同社の特定の従業員に対して薬剤名のみ（BMS-791325 又はプラセボ）が開示された（投与量は非開示）。

HCV RNA 定量用の血液検体を、スクリーニング時、投与 1 及び 3 日目、投与 1、2、3、4、6 週後及び投与 8 週後以降 4 週間間隔で投与終了時（投与 48 週後又は中止時）まで並びに投与終了 4、12、24、36 及び 48 週後に採取した。ただし投与 48 週後に HCV RNA 陰性の場合は投与終了 24 週後までとしたが、リラプスがあった場合は投与終了 48 週後までとした。

試験期間を通して有害事象を調査した。臨床検査、診察、バイタルサイン及び体重測定を規定時点に実施した。

BMS-791325 とその代謝物 BMS-794712 の薬物動態解析用の血液サンプルを 1 日目の投与 1、2、3、4 及び 6 時間後並びに投与 12 週後の投与前、投与 1、2、4、8、及び 12 時間後に採取した。また、トラフ濃度測定用の血液サンプルを投与 4、8、12、16 及び 24 週後の投与前に採取した。RBV の薬物動態解析用の血液サンプルは投与 12 週後の投与前、投与 1、2、4、8、及び 12 時間後に採取した。pegIFN $\alpha$ -2a のトラフ濃度測定用の血液サンプルは投与 12 及び 24 週後の投与前に採取した。

## 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 36 例であり、39 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた（各群 13 例）。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

ジェノタイプ 1 の慢性 HCV 感染患者であり、18～70 歳の成人男女で、pegIFN $\alpha$ -2a 及び RBV 又は他の HCV 治療薬による治療歴がなく、ヒト免疫不全ウイルス又は B 型肝炎ウイルスとの重複感染がなく、肝硬変の所見がないこととした。

妊娠可能な女性は妊娠中又は授乳中でないこととし、スクリーニング時から治験薬投与期間中及び RBV 最終投与の 24 週間後まで 2 種類以上の避妊法（うち 1 つはバリアー法を含める）を使用する意思があることとした。また、治験薬の投与開始前 24 時間以内の血清又は尿妊娠検査で陰性（ヒト絨毛性ゴナドトロピンの最小検出感度が 25 IU/mL 又はそれと同等の感度のものを使用）であることとした。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

BMS-791325 75 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回、朝夕の食事とともに経口投与した。投与期間は 48 週間とした。本試験で使用した BMS-791325 75 mg フィルムコーティング錠のロット番号は ■■■ 8210 であった。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

プラセボ群の被験者にはプラセボ錠を 1 日 2 回、48 週間経口投与した。本試験で使用したプラセボフィルムコーティング錠のロット番号は 0F60088 であった。

また、投与期間中すべての被験者に pegIFN $\alpha$ -2a（ペガシス<sup>®</sup>、Roche Laboratories, Inc. 製 180  $\mu$ g/0.5 mL プレフィルドシリンジ、ロット番号 B1143 及び B1191）及び RBV（コペガス<sup>®</sup>、Roche Laboratories, Inc. 製 200 mg フィルムコーティング錠、ロット番号 0H51101 及び 1B63332）を投与した。pegIFN $\alpha$ -2a は 180  $\mu$ g を週 1 回皮下投与した。RBV は朝夕の 1 日 2 回、BMS-791325 又はプラセボとともに経口投与し、1 日用量は、体重 75 kg 未満の被験者は 1000 mg（朝 2 錠、夕 3 錠）、75 kg 以上の被験者は 1200 mg（朝夕それぞれ 3 錠）とした。

## 評価項目

### 有効性

eRVR 達成割合を有効性の主要評価項目とした。その他の有効性評価項目として以下を評価した。

- RVR 達成割合
- cEVR 達成割合
- SVR4 達成割合、SVR12 達成割合及び SVR24 達成割合
- End of treatment response (EOTR) 達成割合（投与終了時に HCV RNA が陰性である被験者の割合）
- 投与 48 週後の HCV RNA 量 ( $\log_{10}$ ) 及びベースラインからの変化量
- HCV RNA 陰性化までの時間（治験薬の初回投与から、投与中の連続 2 回の HCV RNA 陰性判定のうち 1 回目の陰性判定まで）
- 投与 4 週後、投与 12 週後、投与終了時、投与終了 12 週後及び投与終了 24 週後に HCV RNA が定量限界未満である被験者の割合

### 安全性

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 2～4 の治験薬と関連のある有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を主要な安全性評価項目とした。

### 薬物動態

BMS-791325、BMS-791325 の代謝物 BMS-794712 及び RBV について、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、血漿中トラフ濃度 ( $C_{min}$ : 投与 12 時間後の血漿中濃度)、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC(TAU)$ ) を算出した。また pegIFN $\alpha$ -2a の血漿中トラフ濃度を測定した。

## 薬力学

投与 24 週後までの BMS-791325 のトラフ濃度の個体内幾何平均値と以下のパラメータの関連性を回帰分析により検討した。

- eRVR
- SVR24
- 投与 12 週後の HCV RNA 変化量
- 重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象
- 投与 12 週後の臨床検査値のベースラインからの変化量

## ゲノム薬理学

IL-28B の SNP のマイナー対立遺伝子頻度及びハーディ・ワインベルグ平衡からの逸脱を評価し、SNP の遺伝子型別に以下のパラメータを評価した。

- eRVR
- RVR
- cEVR
- SVR12 及び SVR24

## HCV 耐性変異

- ウイルス学的無効に関連する HCV 耐性変異の投与中及び投与終了後の出現有無
- ベースラインで変異がみられた遺伝子型別の SVR12 及び SVR24

## 統計手法

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に要約統計量を算出して評価した。

抗ウイルス活性評価項目の二値データは、modified intent-to-treat (ITT) 解析及び観測データでの解析により評価し、いずれの解析でも分子は有効性判定基準を満たす被験者とした。Modified ITT 解析での分母は治験薬投与例とした。観測データ解析での分母は、治験薬投与例のうち解析時点で HCV RNA 量の測定値を有する被験者とした。各達成割合は、二項分布の正確な両側 80%信頼区間とともに示した。部分集団解析として性別、人種、HCV RNA 量 (800,000 IU/mL 未満、800,000 IU/mL 以上)、HCV サブタイプ (ジェノタイプ 1a、ジェノタイプ 1b)、BMI (25 kg/m<sup>2</sup> 未満、25 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満、30 kg/m<sup>2</sup> 以上) 及び SNP 遺伝子型のサブグループについて、SVR12 及び SVR24 の各達成割合を投与群ごとに要約し、各因子の治療効果への影響を評価した。

ウイルス学的無効と判定された被験者の割合を、治験薬投与例を分母として算出した。ウイルス学的無効は以下のとおり定義した。

- ウイルス学的ブレイクスルーが認められた場合：投与中に、2 回連続して最低値から 1 log<sub>10</sub> 超の HCV RNA 量の増加又は HCV RNA が陰性と判定された後、定量限界以上の HCV RNA が 2 回連続して認められた場合。2 回目の測定は 1 回目の測定値入手から 2 週間以内又は次回来院時のいずれか早い方に実施することとした。
- 投与 4 週後に HCV RNA のベースラインからの減少量が 1 log<sub>10</sub> 未満の場合
- Early virologic response を達成しなかった場合：投与 12 週後の HCV RNA のベースラインからの減少量が 2 log<sub>10</sub> 未満の場合
- 投与 12 週後に HCV RNA が検出可能で、かつ 24 週後に HCV RNA 量が定量限界以上の場合

- 投与終了時（早期投与中止を含む）に HCV RNA が検出可能な場合
- リラプス：投与終了時に HCV RNA が陰性となった後、追跡期間中に 2 回連続して HCV RNA が検出可能になった場合。2 回目の測定は 1 回目の測定値入手から 2 週間以内に実施することとした。

ウイルス学的無効の各項目へ被験者を分類する際は、初回のウイルス学的無効イベントに基づいた。ただしウイルス学的ブレイクスルーの場合は、発現時期にかかわらずウイルス学的ブレイクスルーに分類した。同日に複数のウイルス学的無効イベントが認められた場合、上記ウイルス学的無効の定義で一番上に記載されているものに分類した。

安全性評価項目のうち死亡は、試験期間にかかわらずすべての登録例を対象に収集し、一覧を作成することとした。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、重症度別有害事象、毒性 Grade 別臨床検査値異常について、試験期間（投与期間及び追跡期間）別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

投与終了時の被験者の内訳を Table 2.7.6.24-1、試験終了時の被験者の内訳を Table 2.7.6.24-2 に示す。39 例がランダム化され、治験薬の投与を開始した（75 mg 群、150 mg 群及びプラセボ群各 13 例）。39 例中 16 例が投与を中止した（75 mg 群 3 例、150 mg 群 7 例、プラセボ群 6 例）。主な投与中止理由は有害事象であった。39 例中 34 例が追跡期間に移行し、そのうち 5 例が同意撤回又は追跡不能により追跡を中止した（150 mg 群 4 例、プラセボ群 1 例）。

39 例全員を治験薬投与例として解析に含めた。

**Table 2.7.6.24-1:** 投与終了時の被験者の内訳（治験薬投与例）

|                                                   | BMS-791325<br>75 mg<br>N = 13 | BMS-791325<br>150 mg<br>N = 13 | Placebo<br>N = 13     | Total<br>N = 39 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Number of Subjects (%)</b>                     |                               |                                |                       |                 |
| Subjects completing the period                    | 10 (76.9)                     | 6 (46.2)                       | 7 (53.8)              | 23 (59.0)       |
| Subjects not completing the period <sup>a</sup>   | 3 (23.1)                      | 7 (53.8)                       | 6 (46.2)              | 16 (41.0)       |
| Reason for not completing the period <sup>a</sup> |                               |                                |                       |                 |
| Lack of efficacy                                  | 0                             | 3 (23.1)                       | 0                     | 3 (7.7)         |
| Adverse event                                     | 1 (7.7)                       | 2 (15.4)                       | 4 (30.8) <sup>b</sup> | 7 (17.9)        |
| Subject withdrew consent                          | 0                             | 0                              | 1 (7.7)               | 1 (2.6)         |
| Lost to follow-up                                 | 1 (7.7)                       | 2 (15.4)                       | 0                     | 3 (7.7)         |
| Poor/non-compliance                               | 1 (7.7)                       | 0                              | 1 (7.7)               | 2 (5.1)         |
| Subjects continuing in the study                  | 11 (84.6)                     | 11 (84.6)                      | 12 (92.3)             | 34 (87.2)       |
| Subjects not continuing the study <sup>c</sup>    | 2 (15.4)                      | 2 (15.4)                       | 1 (7.7)               | 5 (12.8)        |
| Reason for not continuing in the study            |                               |                                |                       |                 |
| Subject withdrew consent                          | 0                             | 0                              | 1 (7.7)               | 1 (2.6)         |
| Lost to follow-up                                 | 1 (7.7)                       | 2 (15.4)                       | 0                     | 3 (7.7)         |
| Other                                             | 1 (7.7)                       | 0                              | 0                     | 1 (2.6)         |

<sup>a</sup> Subjects not completing the 48-week treatment period.

<sup>b</sup> Subject AI443012-11-53 was recorded on the final status page of the eCRF during the treatment period as having an AE that led to study drug discontinuation; however, the subject was noted on the dosing page as having decided to stop taking the study medication at Week 16 due to unwanted side effects. The subject withdrew consent during follow-up Week 4. No AEs were reported as having caused study medication discontinuation on the AE page.

<sup>c</sup> Subjects not continuing into the follow-up period.

**Table 2.7.6.24-2:** 試験終了時の被験者の内訳（追跡例）

|                                                    | BMS-791325<br>75 mg<br>N = 11 | BMS-791325<br>150 mg<br>N = 11 | Placebo<br>N = 12 | Total<br>N = 34 |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|
| <b>Number of Subjects (%)</b>                      |                               |                                |                   |                 |
| Subjects completing the study (%) <sup>a</sup>     | 11 (100.0)                    | 7 (63.6)                       | 11 (91.7)         | 29 (85.3)       |
| Subjects not completing the study (%) <sup>a</sup> | 0                             | 4 (36.4)                       | 1 (8.3)           | 5 (14.7)        |
| Reason for not completing the study (%)            |                               |                                |                   |                 |
| Subject withdrew consent                           | 0                             | 2 (18.2)                       | 1 (8.3)           | 3 (8.8)         |
| Lost to follow-up                                  | 0                             | 2 (18.2)                       | 0                 | 2 (5.9)         |

<sup>a</sup> Subjects completing or not completing the follow-up period.

治験薬投与例のベースライン及び人口統計学的特性を Table 2.7.6.24-3 に示す。性別及び人種を除き投与群間に大きな違いはなかった。男性が 75 mg 群（13 例中 4 例、30.8%）で 150 mg 群及びプラセボ群（いずれも 13 例中 8 例、61.5%）よりもやや少なかった。黒人／アフリカ系米国人も 75 mg 群

(13 例中 1 例、7.7%) で 150 mg 群及びプラセボ群 (いずれも 13 例中 3 例、23.1%) よりもやや少なかった。

**Table 2.7.6.24-3:** ベースライン及び人口統計学的特性 (治験薬投与例)

|                           | <b>BMS-791325<br/>75 mg<br/>N = 13</b> | <b>BMS-791325<br/>150 mg<br/>N = 13</b> | <b>Placebo<br/>N = 13</b> | <b>Total<br/>N = 39</b> |
|---------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Age (years)               |                                        |                                         |                           |                         |
| Mean                      | 49.0                                   | 45.1                                    | 50.2                      | 48.1                    |
| Standard deviation        | 9.91                                   | 10.97                                   | 8.77                      | 9.91                    |
| Min, Max                  | 29, 63                                 | 22, 55                                  | 36, 62                    | 22, 63                  |
| Age categorization (n, %) |                                        |                                         |                           |                         |
| 21 to < 65 years          | 13 (100)                               | 13 (100)                                | 13 (100)                  | 39 (100)                |
| Gender (n, %)             |                                        |                                         |                           |                         |
| Male                      | 4 (30.8)                               | 8 (61.5)                                | 8 (61.5)                  | 20 (51.3)               |
| Female                    | 9 (69.2)                               | 5 (38.5)                                | 5 (38.5)                  | 19 (48.7)               |
| Race (n, %)               |                                        |                                         |                           |                         |
| White                     | 12 (92.3)                              | 9 (69.2)                                | 10 (76.9)                 | 31 (79.5)               |
| Black / African American  | 1 (7.7)                                | 3 (23.1)                                | 3 (23.1)                  | 7 (17.9)                |
| Asian other               | 0                                      | 1 (7.7)                                 | 0                         | 1 (2.6)                 |
| Ethnicity (n, %)          |                                        |                                         |                           |                         |
| Hispanic / Latino         | 3 (23.1)                               | 3 (23.1)                                | 1 (7.7)                   | 7 (17.9)                |
| Not Hispanic / Latino     | 10 (76.9)                              | 10 (76.9)                               | 12 (92.3)                 | 32 (82.1)               |

疾患データを Table 2.7.6.24-4 に示す。BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の被験者は 150 mg 群 (13 例中 5 例、38.5%) で 75 mg 群 (13 例中 3 例、23.1%) よりもやや多く、プラセボ群 (13 例中 8 例、61.5%) よりもやや少なかった。ベースラインでは大部分 (79.5%) の被験者が HCV ジェノタイプ 1a に感染していた。HCV RNA 量の全体の平均値は 6.5 log<sub>10</sub> IU/mL (範囲: 5.0 log<sub>10</sub>~7.5 log<sub>10</sub> IU/mL) であった。IL-28B 遺伝子の SNP である RS12979860 遺伝子型は、非 CC が 150 mg 群 (13 例中 11 例、84.6%) 及びプラセボ群 (13 例中 10 例、76.9%) で、75 mg 群 (13 例中 7 例、53.9%) よりも多かった。

**Table 2.7.6.24-4:** 疾患データ (治験薬投与例)

|                                              | <b>BMS-791325<br/>75 mg<br/>N = 13</b> | <b>BMS-791325<br/>150 mg<br/>N = 13</b> | <b>Placebo<br/>N = 13</b> | <b>Total<br/>N = 39</b> |
|----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| HCV RNA (log <sub>10</sub> IU/mL)            |                                        |                                         |                           |                         |
| Mean                                         | 6.6                                    | 6.3                                     | 6.5                       | 6.5                     |
| Standard deviation                           | 0.61                                   | 0.76                                    | 0.44                      | 0.62                    |
| Min, Max                                     | 5.5, 7.5                               | 5.0, 7.5                                | 5.8, 7.0                  | 5.0, 7.5                |
| HCV RNA distribution (n, %)                  |                                        |                                         |                           |                         |
| < 800,000 IU/mL                              | 2 (15.4)                               | 4 (30.8)                                | 2 (15.4)                  | 8 (20.5)                |
| ≥ 800,000 IU/mL                              | 11 (84.6)                              | 9 (69.2)                                | 11 (84.6)                 | 31 (79.5)               |
| HCV Subtype (n, %)                           |                                        |                                         |                           |                         |
| 1a                                           | 10 (76.9)                              | 10 (76.9)                               | 11 (84.6)                 | 31 (79.5)               |
| 1b                                           | 3 (23.1)                               | 3 (23.1)                                | 2 (15.4)                  | 8 (20.5)                |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ); (n, %) |                                        |                                         |                           |                         |
| < 25                                         | 4 (30.8)                               | 3 (23.1)                                | 4 (30.8)                  | 11 (28.2)               |
| 25 - < 30                                    | 6 (46.2)                               | 5 (38.5)                                | 1 (7.7)                   | 12 (30.8)               |
| ≥ 30                                         | 3 (23.1)                               | 5 (38.5)                                | 8 (61.5)                  | 16 (41.0)               |
| SNP IL28B RS12979860 (n, %)                  |                                        |                                         |                           |                         |
| CC                                           | 6 (46.2)                               | 2 (15.4)                                | 3 (23.1)                  | 11 (28.2)               |
| CT                                           | 5 (38.5)                               | 10 (76.9)                               | 8 (61.5)                  | 23 (59.0)               |
| TT                                           | 2 (15.4)                               | 1 (7.7)                                 | 2 (15.4)                  | 5 (12.8)                |

HCV - hepatitis C virus; max - maximum; min - minimum; RNA - ribonucleic acid; SNP - single nucleotide polymorphisms

### 有効性

抗ウイルス活性に関する結果を Table 2.7.6.24-5 に示す。主要評価項目である eRVR 達成割合は 75 mg 群 (76.9%) 及び 150 mg 群 (38.5%) とともにプラセボ群 (達成被験者なし) よりも高く、75 mg 群が最も高かった。

副次評価項目について、RVR 達成割合は 75 mg 群 (92.3%) 及び 150 mg 群 (46.2%) とともにプラセボ群 (達成被験者なし) よりも高く、75 mg 群が最も高かった。cEVR 達成割合は 75 mg 群 (76.9%) 及び 150 mg 群 (53.8%) とともにプラセボ群 (30.8%) よりも高く、75 mg 群が最も高かった。SVR12 達成割合及び SVR24 達成割合は 75 mg 群が最も高かった (いずれも 69.2%)。150 mg 群の SVR12 達成割合 (46.2%) はプラセボ群 (38.5%) よりも高く、SVR24 達成割合はプラセボ群と同じであった (38.5%)。

**Table 2.7.6.24-5:** 抗ウイルス活性に関する主要評価項目及び副次評価項目の要約 (Modified Intent to Treat 解析、治験薬投与例)

|                                                | <b>BMS-791325<br/>75 mg<br/>N = 13</b> | <b>BMS-791325<br/>150 mg<br/>N = 13</b> | <b>Placebo<br/>N = 13</b> |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| <b>Primary Antiviral Endpoint</b>              |                                        |                                         |                           |
| Extended Rapid Virologic Response <sup>a</sup> |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 10 (76.9)                              | 5 (38.5)                                | 0                         |
| 80% CI                                         | (55.6, 91.2)                           | (20.1, 59.8)                            | (0.0, 16.2)               |
| <b>Secondary Antiviral Endpoints</b>           |                                        |                                         |                           |
| Rapid Virologic Response <sup>b</sup>          |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 12 (92.3)                              | 6 (46.2)                                | 0                         |
| 80% CI                                         | (73.2, 99.2)                           | (26.4, 66.9)                            | (0.0, 16.2)               |
| Complete Early Virologic Response <sup>c</sup> |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 10 (76.9)                              | 7 (53.8)                                | 4 (30.8)                  |
| 80% CI                                         | (55.6, 91.2)                           | (33.1, 73.6)                            | (14.2, 52.3)              |
| SVR12                                          |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 9 (69.2)                               | 6 (46.2)                                | 5 (38.5)                  |
| 80% CI                                         | (47.7, 85.8)                           | (26.4, 66.9)                            | (20.1, 59.8)              |
| SVR24                                          |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 9 (69.2) <sup>d</sup>                  | 5 (38.5) <sup>e</sup>                   | 5 (38.5) <sup>f</sup>     |
| 80% CI                                         | (47.7, 85.8)                           | (20.1, 59.8)                            | (20.1, 59.8)              |
| <b>Other Antiviral Endpoint</b>                |                                        |                                         |                           |
| Early Virologic Response <sup>g</sup>          |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 12 (92.3)                              | 8 (61.5)                                | 11 (84.6)                 |
| 80% CI                                         | (73.2, 99.2)                           | (40.2, 79.9)                            | (64.0, 95.8)              |
| EOTR                                           |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 12 (92.3)                              | 9 (69.2)                                | 11 (84.6)                 |
| 80% CI                                         | (73.2, 99.2)                           | (47.7, 85.8)                            | (64.0, 95.8)              |
| SVR4                                           |                                        |                                         |                           |
| Responder (n, %)                               | 10 (76.9)                              | 8 (61.5)                                | 7 (53.8)                  |
| 80% CI                                         | (55.6, 91.2)                           | (40.2, 79.9)                            | (33.1, 73.6)              |

Abbreviations: CI = confidence interval, EOT = end of treatment, EOTR = end of treatment response, HCV = hepatitis C virus, IL = interleukin, LLOQ = lower limit of quantification, RNA = ribonucleic acid, SVR4, 12, and 24 = sustained virologic response at follow-up Weeks 4, 12, and 24, respectively, TND = target not detected

<sup>a</sup> Undetectable hepatitis C virus (HCV) ribonucleic acid (RNA) at both Weeks 4 and 12

<sup>b</sup> Undetectable HCV RNA at Week 4

<sup>c</sup> Undetectable HCV RNA at Week 12



- <sup>d</sup> 4 subjects did not achieve SVR24: 2 had HCV RNA < LLOQ during treatment, but discontinued before entering follow-up. 1 had detectable HCV RNA at EOT, 1 had missing HCV RNA results at follow-up Weeks 12 and 24, but had HCV RNA < LLOQ, TND at follow-up Weeks 4 and 36.
- <sup>e</sup> 8 subjects did not achieve SVR24: 3 had VBT, 1 had detectable HCV RNA at EOT, 2 had HCV RNA < LLOQ during treatment, but discontinued before entering follow-up. 1 had missing HCV RNA results at follow-up Weeks 12 and 24, but had HCV RNA < LLOQ, TND at follow-up Weeks 4 and 36. 1 discontinued after achieving SVR12.
- <sup>f</sup> 8 subjects did not achieve SVR24: 3 relapsed, 2 had detectable HCV RNA at EOT, 1 never entered follow-up, 1 withdrew consent before follow-up Week 24, 1 had missing HCV RNA but achieved SVR12.
- <sup>g</sup> Defined as  $\geq 2 \log_{10}$  decrease in HCV RNA from baseline or HCV RNA < limit of quantitation (LOQ) at Week 12.

ウイルス学的無効の発現状況を Table 2.7.6.24-6 に示す。75 mg 群では 1 例がウイルス学的無効であったが、ウイルス学的ブレイクスルー及びリラプスは認められなかった。150 mg 群では 4 例がウイルス学的無効で、そのうち 3 例がウイルス学的ブレイクスルーであった。プラセボ群では 5 例がウイルス学的無効で、そのうち 3 例がリラプスであった。

**Table 2.7.6.24-6: ウイルス学的無効 (Modified Intent to Treat 解析、治験薬投与例)**

| Modified ITT Analysis<br>HCV RNA < LLOQ, TND (< 10 IU/mL) | Number of Subjects (Percent)  |                                |                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|
|                                                           | BMS-791325<br>75 mg<br>N = 13 | BMS-791325<br>150 mg<br>N = 13 | Placebo<br>N = 13 |
| Virologic Failure                                         | 1/13 (7.7)                    | 4/13 (30.8)                    | 5/13 (38.5)       |
| Virologic Breakthrough                                    | 0                             | 3/13 (23.1)                    | 0                 |
| Detectable HCV RNA at EOT                                 | 1/13 (7.7)                    | 1/13 (7.7)                     | 2/13 (15.4)       |
| Relapse (in subjects with HCV RNA < LLOQ, TND at EOT)     | 0/12                          | 0/9                            | 3/11 (27.3)       |

Abbreviations: HCV = hepatitis C virus, LLOQ = lower limit of quantification, RNA = ribonucleic acid, TND = target not detected

## 安全性

投与期間中の有害事象の発現状況を Table 2.7.6.24-7 に示す。

死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 2 例に発現し、75 mg 群 1 例の便秘及び発熱性好中球減少症並びにプラセボ群 1 例のセロトニン症候群であった。いずれも投与中断／中止後に回復し、75 mg 群の発熱性好中球減少症については治験薬 (pegIFN $\alpha$ ) と関連あり、その他の事象については治験薬との関連なしと判断された。

6 例が有害事象により投与を中止した。そのうち 4 例は規定の中止基準 (抱合型高ビリルビン血症) に該当したものであり、抱合ビリルビン増加 (75 mg 群、150 mg 群及びプラセボ群各 1 例) 及び血中ビリルビン増加 (プラセボ群 1 例) であった。いずれも軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade 2) で、4 例中 3 例では投与中止後に回復した。残りの 1 例では持続したものの、投与中止直後に開始した市販品 pegIFN $\alpha$  + RBV 併用療法の影響であると考えられた。その他の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 (150 mg 群 1 例) 及びセロトニン症候群 (プラセボ群 1 例) であり、いずれも投与中止後に回復し、治験薬との関連なしと判断された。

いずれの投与群も、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であった。Grade 3 の有害事象は 75 mg 群で 13 例中 2 例（15.4%、発熱性好中球減少症及び好中球減少症）、プラセボ群で 13 例中 1 例（7.7%、セロトニン症候群）に認められ、150 mg 群では認められなかった。Grade 4 の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

治験薬と関連のある Grade 2～4 の有害事象は 75 mg 群では 13 例中 7 例（53.8%）、150 mg 群では 13 例中 4 例（30.8%）、プラセボ群では 13 例中 7 例（53.8%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象の大部分は Grade 2 であった。

臨床症状を伴う Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常はなかった。Grade 3 又は 4 の主な臨床検査値異常は血液学的検査項目の異常であった。その他の臨床検査値、心電図、バイタルサインには、いずれの投与群でも臨床的に問題となる変化はなかった。

投与期間中の有害事象は、75 mg 群では 13 例中 12 例（92.3%）、150 mg 群では 13 例中 12 例（92.3%）、プラセボ群では 13 例中 13 例（100.0%）に認められ、発現割合は投与群間で同様であった。

主な有害事象（いずれかの群で発現割合が 30%超）は頭痛、疲労、不眠症、悪心、腹痛、下痢、易刺激性、インフルエンザ様疾患、うつ病、貧血、好中球減少症、食欲減退、そう痒症及び発疹であった。これらは pegIFN $\alpha$  + RBV 併用療法でよくみられる有害事象である。

**Table 2.7.6.24-7:** 投与期間中の有害事象の発現状況（治験薬投与例）

|                                                          | Number (%) of Subjects                   |                                           |                              |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|
|                                                          | BMS-791325<br>75 mg<br>(N = 13)<br>n (%) | BMS-791325<br>150 mg<br>(N = 13)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 13)<br>n (%) |
| Adverse Events                                           |                                          |                                           |                              |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT                             | 12 (92.3)                                | 12 (92.3)                                 | 13 (100.0)                   |
| Death                                                    | 0                                        | 0                                         | 0                            |
| SAEs                                                     | 1 (7.7)                                  | 0                                         | 1 (7.7)                      |
| AEs Leading to Discontinuation of Study Drugs            | 1 (7.7)                                  | 2 (15.4)                                  | 3 (23.1)                     |
| Grade 3/4 AEs                                            | 2 (15.4)                                 | 0                                         | 1 (7.7)                      |
| Grade 2 to 4 Related AEs                                 | 7 (53.8)                                 | 4 (30.8)                                  | 7 (53.8)                     |
| Most Common AEs (> 30% in any group)                     |                                          |                                           |                              |
| 頭痛                                                       | 8 (61.5)                                 | 4 (30.8)                                  | 3 (23.1)                     |
| 疲労                                                       | 7 (53.8)                                 | 5 (38.5)                                  | 5 (38.5)                     |
| 不眠症                                                      | 5 (38.5)                                 | 4 (30.8)                                  | 3 (23.1)                     |
| 悪心                                                       | 4 (30.8)                                 | 5 (38.5)                                  | 2 (15.4)                     |
| 腹痛                                                       | 4 (30.8)                                 | 1 (7.7)                                   | 0                            |
| 下痢                                                       | 4 (30.8)                                 | 1 (7.7)                                   | 1 (7.7)                      |
| 易刺激性                                                     | 4 (30.8)                                 | 3 (23.1)                                  | 3 (23.1)                     |
| インフルエンザ様疾患                                               | 4 (30.8)                                 | 2 (15.4)                                  | 7 (53.8)                     |
| うつ病                                                      | 4 (30.8)                                 | 2 (15.4)                                  | 3 (23.1)                     |
| 貧血                                                       | 4 (30.8)                                 | 1 (7.7)                                   | 5 (38.5)                     |
| 好中球減少症                                                   | 4 (30.8)                                 | 1 (7.7)                                   | 1 (7.7)                      |
| 食欲減退                                                     | 3 (23.1)                                 | 4 (30.8)                                  | 2 (15.4)                     |
| そう痒症                                                     | 2 (15.4)                                 | 3 (23.1)                                  | 4 (30.8)                     |
| 発疹                                                       | 1 (7.7)                                  | 1 (7.7)                                   | 4 (30.8)                     |
| Measured Grade 3/4 Laboratory Abnormalities <sup>a</sup> |                                          |                                           |                              |
| Hemoglobin                                               | 3 (23.1)                                 | 0                                         | 1 (7.7)                      |
| WBC                                                      | 3 (23.1)                                 | 0                                         | 2 (15.4)                     |
| Neutrophils                                              | 5 (38.5)                                 | 3 (23.1)                                  | 3 (23.1)                     |
| Lymphocytes                                              | 6 (46.2)                                 | 0                                         | 5 (38.5)                     |
| ALT                                                      | 1 (7.7)                                  | 0                                         | 0                            |
| AST                                                      | 1 (7.7)                                  | 1 (7.7)                                   | 1 (7.7)                      |
| Lipase                                                   | 0                                        | 1 (7.7)                                   | 0                            |

<sup>a</sup> Treatment-emergent Grade 3/4 laboratory abnormalities.

Abbreviations: AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, SAEs = serious adverse events, WBC = white blood cell

治験薬投与例 39 例中 34 例が追跡期間に移行した。この 34 例での追跡期間中の有害事象の発現割合は 75 mg 群が 45.5%、150 mg 群が 36.4%、プラセボ群が 41.7%であった。追跡期間中の有害事象の発現状況は投与群間で同様であった。重篤な有害事象は 75 mg 群 1 例に発現し、貧血及び白血球減少症であった。いずれも回復し、RBV 及び pegIFN $\alpha$  と関連あり、BMS-791325 とは関連なしと判断された。

### 薬物動態

BMS-791325 及び BMS-794712 の投与 12 週後の薬物動態パラメータを Table 2.7.6.24-8 に示す。BMS-791325 のいずれの投与量でも、BMS-791325 及び BMS-794712 の投与 12 週後の T<sub>max</sub> 中央値は約 2 時間（範囲：1～12 時間）であった。BMS-791325 及び BMS-794712 それぞれの C<sub>max</sub>、AUC(TAU) 及び C<sub>min</sub> は用量比を上回って増加し、用量比 2 倍に対して AUC(TAU)は約 3 倍、C<sub>min</sub> は約 4～5 倍であった。BMS-791325 及び BMS-794712 は、最初のトラフ測定時期である投与 4 週後までに定常状態に達したと考えられた。

**Table 2.7.6.24-8: BMS-791325 及び BMS-794712 の投与 12 週後の薬物動態パラメータ**

| TREATMENT WEEK |    | Cmax<br>(ng/mL)<br>GEO.MEAN [N]<br>(%CV) | Tmax<br>(h)<br>MEDIAN [N]<br>(MIN-MAX) | AUC(TAU)<br>(ng.h/mL)<br>GEO.MEAN [N]<br>(%CV) | Cmin<br>(ng/mL)<br>GEO.MEAN [N]<br>(%CV) | Metabolic Ratio<br>GEO.MEAN [N]<br>(%CV) |
|----------------|----|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| BMS-791325     |    |                                          |                                        |                                                |                                          |                                          |
| 75 mg          | 12 | 1492 [11]                                | 2.00 [11]                              | 9054 [11]                                      | 252 [11]                                 | -                                        |
|                |    | (31)                                     | (1.00 - 4.00)                          | (36)                                           | (55)                                     | -                                        |
| 150 mg         | 12 | 3502 [9]                                 | 2.03 [9]                               | 26511 [9]                                      | 1229 [9]                                 | -                                        |
|                |    | (25)                                     | (2.00 - 12.00)                         | (23)                                           | (65)                                     | -                                        |
| BMS-794712     |    |                                          |                                        |                                                |                                          |                                          |
| 75 mg          | 12 | 271 [11]                                 | 2.08 [11]                              | 2124 [11]                                      | 86.2 [11]                                | 0.235 [11]                               |
|                |    | (33)                                     | (1.97 - 4.05)                          | (36)                                           | (49)                                     | (13)                                     |
| 150 mg         | 12 | 798 [9]                                  | 2.03 [9]                               | 6668 [9]                                       | 360 [9]                                  | 0.252 [9]                                |
|                |    | (32)                                     | (2.00 - 12.00)                         | (29)                                           | (56)                                     | (16)                                     |

Abbreviations: AUC(TAU)= area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval, C<sub>max</sub>=maximum observed plasma concentration, C<sub>min</sub>=observed plasma concentration 12 hours post dose, CV=coefficient of variation, Geo=geometric, SD=standard deviation, T<sub>max</sub>=time of maximum observed concentration

RBV の投与 12 週後の T<sub>max</sub> 中央値は 1.55～2.00 時間（範囲：1～12 時間）であった。RBV の C<sub>max</sub>、AUC(TAU)及び C<sub>min</sub> は、150 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが、75 mg 群ではプラセボ群よりもそれぞれ 50%、59%及び 48%高かった。

pegIFN $\alpha$ -2a の投与 12 週後及び 24 週後のトラフ濃度はいずれも投与群間で同程度であった。

## 薬力学

75 mg 群及び 150 mg 群のいずれでもプラセボ群と比較して平均 HCV RNA 量が速やかに減少した。減少は投与 3 日目から明らかであり、投与 48 週後まで減少したままであった。各種抗ウイルス活性評価項目を達成しなかった被験者において、BMS-791325 及びその代謝物 BMS-794712 それぞれの血漿中トラフ濃度の個体内幾何平均値と各種抗ウイルス活性評価項目の間に関連は認められなかった。

これらの血漿中トラフ濃度の個体内幾何平均値と有害事象及び臨床検査値（投与 12 週後の ALT、総ビリルビン、ヘモグロビン及び好中球絶対数のベースラインからの変化量）の間にも関連は認められなかった。

## ゲノム薬理学

IL-28B 遺伝子につき、遺伝子型（CC、CT、TT）と抗ウイルス活性の関係を評価した。組入れた被験者の大部分が非 CC であった。各遺伝子型の被験者数は少ないものの、75 mg 群での eRVR 達成割合は遺伝子型によらず同様であった（Table 2.7.6.24-9）。150 mg 群での eRVR 達成割合は CT で低く（10 例中 3 例、30.0%）、CC で高かった（2 例中 2 例、100%）。SVR12 達成割合及び SVR24 達成割合は 75 mg 群が最も高かったという全体の解析結果と同様の傾向が、遺伝子型別でも認められた。

**Table 2.7.6.24-9: IL-28B (SNP : RS12979860) 遺伝子型別ウイルス学的効果 (Modified Intent to Treat 解析、治験薬投与例)**

| Response       | IL28B Genotype | BMS-791325<br>75 mg<br>N = 13 | BMS-791325<br>150 mg<br>N = 13 | Placebo<br>N = 13 |
|----------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| eRVR, n/N (%)  | CC             | 4/6 (66.7)                    | 2/2 (100)                      | 0/3               |
|                | CT             | 4/5 (80.0)                    | 3/10 (30.0)                    | 0/8               |
|                | TT             | 2/2 (100)                     | 0/1                            | 0/2               |
| RVR, n/N (%)   | CC             | 5/6 (83.3)                    | 2/2 (100)                      | 0/3               |
|                | CT             | 5/5 (100)                     | 4/10 (40.0)                    | 0/8               |
|                | TT             | 2/2 (100)                     | 0/1                            | 0/2               |
| cEVR, n/N (%)  | CC             | 4/6 (66.7)                    | 2/2 (100)                      | 0/3               |
|                | CT             | 4/5 (80.0)                    | 5/10 (50.0)                    | 4/8 (50.0)        |
|                | TT             | 2/2 (100)                     | 0/1                            | 0/2               |
| SVR12, n/N (%) | CC             | 4/6 (66.7)                    | 2/2 (100.0)                    | 1/3 (33.3)        |
|                | CT             | 4/5 (80.0)                    | 4/10 (40.0)                    | 3/8 (37.5)        |
|                | TT             | 1/2 (50.0)                    | 0/1                            | 1/2 (50.0)        |
| SVR24, n/N (%) | CC             | 4/6 (66.7)                    | 1/2 (50.0)                     | 1/3 (33.3)        |
|                | CT             | 4/5 (80.0)                    | 4/10 (40.0)                    | 4/8 (50.0)        |
|                | TT             | 1/2 (50.0)                    | 0/1                            | 0/2               |

Abbreviations: cEVR = complete early virologic response; eRVR = extended rapid virologic response; RVR = rapid virologic response; SNP = single nucleotide polymorphism; SVR12 = HCV RNA < LLOQ, TND, at follow-up Week 12; SVR24 = HCV RNA < LLOQ, TND, at follow-up Week 24; TND = target not detected

## HCV 耐性変異

75 mg 群 13 例中 2 例 (GT-1a 2 例) はベースラインで非構造蛋白 5B (NS5B) の変異が存在しており、このうち 1 例は SVR24 を達成し、もう 1 例は追跡不能であった。75 mg 群 13 例中 4 例 (GT-1a 4 例) が SVR24 未達成であったが、1 例は欠測、2 例は追跡不能、1 例は投与期間 2 週間でその後リラプスしたがベースライン及び follow up visit において耐性変異ウイルスは認められなかった。

150 mg 群 13 例中 4 例 (GT-1a 2 例、GT-1b 2 例) はベースラインで NS5B の変異が存在し、GT-1a 2 例のうち 1 例は SVR24 を達成、もう 1 例はウイルス学的ブレイクスルー、GT-1b 2 例のうち 1 例は追跡不能、1 例は follow up visit が欠測であった。150 mg 群 13 例中 8 例 (GT-1a 5 例、GT-1b 3 例) が SVR24 未達成であり、そのうち 3 例 (GT-1a 3 例) はウイルス学的ブレイクスルーに該当し、2 例 (GT-1b 2 例) は欠測、2 例 (GT-1a 1 例、GT-1b 1 例) は HCV RNA 陰性の状態で後観察を中止、1 例 (GT-1a 1 例) は投与中止時 (3 週後) 及び後観察 24 週後の HCV RNA 量が定量限界未満 (検出) であった。ウイルス学的ブレイクスルーに該当した 3 例においては、A421V 及び P495A/L/S の NS5B 耐性変異が認められた。3 例中 2 例は投与終了 24 週後まで耐性変異の有無を調査しており、2 例のいずれも NS5B 耐性変異は完全には野生型には置換していなかった。

## 結論

- BMS-791325 は 75 mg 及び 150 mg のいずれでも抗ウイルス活性を示し、併用療法開始後の早期に HCV RNA 量は明らかに減少し、eRVR 達成割合はプラセボ群よりも高かった。Modified ITT 解析による eRVR 達成割合は 75 mg 群が最も高かった。150 mg 群の方が低かった要因として、150 mg 群のほとんど (約 77%) は IL-28B の SNP である RS12979860 遺伝子型が CT (既知の難治性因子) であったこと、追跡不能により投与を中止した被験者が 1 例多かったこと並びに 1 例が投与 4 週後以前に投与を長期間中断したことが考えられた。
- SVR12 達成割合は 75 mg 群が 69.2%、150 mg 群が 46.2% であり、いずれもプラセボ群 (38.5%) よりも高かった。SVR24 達成割合も 75 mg 群が最も高かった (69.2%) 。
- IL-28B の遺伝子型別 (CC、CT 及び TT) での SVR12 達成割合及び SVR24 達成割合は、全体の各達成割合と同様の傾向を示した。ただし CC 及び TT の被験者数は少なかった。
- BMS-791325 及びその活性代謝物 BMS-794712 の血漿中濃度は、最初のトラフ測定時点である投与 4 週後までに定常状態に達した。BMS-791325 及び BMS-794712 それぞれの C<sub>max</sub>、AUC(TAU) 及び C<sub>min</sub> は、用量比を上回って増加した。
- 本試験はサンプルサイズが小さかったため、ベースラインの NS5B 耐性変異とウイルス学的転帰に明らかな関連性は認められなかった。BMS-791325 + pegIFN $\alpha$ -2a + RBV 併用療法でウイルス学的ブレイクスルーが認められた被験者では、NS5B の A421V 及び P495L の耐性変異がウイルス学的無効に関連していた。
- BMS-791325 の忍容性は良好であり、75 mg と 150 mg で安全性プロファイルに臨床的に重要な差はなかった。いずれの投与量でも肝機能検査値に臨床的に重要な変動はなかった。BMS-791325 + pegIFN $\alpha$ -2a + RBV 併用療法の安全性プロファイルはプラセボ + pegIFN $\alpha$ -2a + RBV 併用療法と全体的に同様であった。