要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 1 群

				中心値比 [a]	
	N	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ(単位)		第 2 期 試験 7 日目 [c]	第 1 期 試験 9 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
			(R)-メサドン		
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	11	2.42	2.51	0.963	0.908–1.021
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	11	41.2	40.4	1.018	0.980–1.058
C_{24}/Dose (ng/mL/mg)	11	1.29	1.31	0.983	0.929–1.041
			(S)-メサドン		
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	11	3.05	3.12	0.976	0.926–1.029
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	11	46.7	44.6	1.046	1.008–1.086
C_{24}/Dose (ng/mL/mg)	11	1.28	1.26	1.015	0.956–1.078

a. 第 2 期，試験 7 日目 / 第 1 期，試験 9 日目
b. 対数における最小二乗平均の真数
c. 第 2 期，試験 7 日目：メサドン QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
d. 第 1 期，試験 9 日目：メサドン QD
e. 対数における最小二乗平均の差の真数

第 2 群

				中心値比 [a]	
	N	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ(単位)		第 2 期 試験 7 日目 [c]	第 1 期 試験 9 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
			ブプレノルフィン		
C_{max}/Dose (pg/mL/mg)	12	557	518	1.076	0.972–1.192
AUC_{0-24}/Dose (pg•h/mL/mg)	12	4180	3560	1.171	1.082–1.268
C_{24}/Dose (pg/mL/mg)	12	69.8	56.4	1.237	1.094–1.399
			ナロキソン		
C_{max}/Dose (pg/mL/mg)	12	93.1	106	0.882	0.737–1.055
AUC_{0-24}/Dose (pg•h/mL/mg)	12	196	183	1.069	0.895–1.276
			ノルブプレノルフィン [f]		
C_{max}/Dose (pg/mL/mg)	12	376	300	1.254	1.172–1.341
AUC_{0-24}/Dose (pg•h/mL/mg)	12	5970	4600	1.299	1.190–1.419
C_{24}/Dose (pg/mL/mg)	12	184	152	1.210	1.055–1.389

a. 第 2 期，試験 7 日目 / 第 1 期，試験 9 日目
b. 対数における最小二乗平均の真数
c. 第 2 期，試験 7 日目：ブプレノルフィン / ナロキソン QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
d. 第 1 期，試験 9 日目：ブプレノルフィン / ナロキソン QD
e. 対数における最小二乗平均の差の真数
f. ブプレノルフィン用量で標準化

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討した治験薬レジメンでは被験者に対する忍容性は概して良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，臨床検査値及びECG測定値は，試験を通して認められなかった。死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は試験期間中に報告されなかった。メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンとDAAの併用投与の忍容性はメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソン単独投与と同程度であった。新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：

第1群：メサドン+DAA

DAA（GLE 300 mg QD及びPIB 120 mg QD）をメサドンと併用投与した時，(R)-メサドン及び(S)-メサドンの曝露量は，メサドン単独投与と比較してごくわずかに影響を受けた（中心値で5%以下の変化）。

第2群：ブプレノルフィン / ナロキソン+DAA

DAA（GLE 300 mg QD及びPIB 120 mg QD）をブプレノルフィン / ナロキソンと併用投与した時，ブプレノルフィンのC_{max}，AUC_{0-24}及びC_{24}の中心値は，ブプレノルフィン / ナロキソン単独投与と比較してそれぞれ8%，17%及び24%増加した。ナロキソンのC_{max}及びAUC_{0-24}の中心値は，ブプレノルフィン / ナロキソン単独投与と比較して12%以下の変化であった。ノルブプレノルフィンのC_{max}，AUC_{0-24}及びC_{24}の中心値は，ブプレノルフィン / ナロキソン単独投与と比較してそれぞれ25%，30%及び21%増加した。

両群において，全体として，本試験ではメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンに追加でDAAを併用した時の瞳孔反応，SOWS及びDDQ反応は変化しなかった。

試験を通して，メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンとDAAの併用投与の被験者に対する忍容性は良好で，新たな安全性上の問題は確認されなかった。

M[redacted]-584 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Cyclosporine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相

目的：

本試験の目的は，健康被験者におけるシクロスポリンの薬物動態に対するグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の影響を評価すること，健康被験者における GLE 及び PIB の薬物動態に対するシクロスポリンの影響を評価すること，並びに GLE 及び PIB とシクロスポリンの併用投与による安全性及び忍容性を評価することであった。

方法：

本試験は，シクロスポリンと GLE + PIB の併用投与における薬物動態，安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた第 I 相，単施設，反復投与，非盲検試験であった。本試験は，2 つの期間で構成された。

第 I 期：第 1 期，投与 1 日目に，被験者にシクロスポリン 100 mg を単回投与した。

第 2 期：第 1 期の投与後に 7 日間の休薬期間をおき，被験者に GLE 300 mg 1 日 1 回（以下「QD」）及び PIB 120 mg 1 日 1 回を 13 日間投与した（第 2 期，1 から 13 日目）。シクロスポリン 100 mg を第 2 期の 1 及び 8 日目に単回投与した。

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。

- 第 2 期 1 及び 8 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 2 期 6 日目：投与前
- 第 2 期 7 日目：投与前及び投与後 16 時間まで

シクロスポリンの濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。

- 第 1 期 1 日目：投与前及び投与後 48 時間まで
- 第 2 期 1 及び 8 日目：投与前及び投与後 144 時間まで

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：12 名

診断と主な組入れ基準：

18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて健康状態はおおむね良好と判断された。女性は閉経後 2 年以上経過しているか不妊手術を受けた者，妊娠中又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

GLE 300 mg（3 × 100 mg）錠；PIB 120 mg（3 × 40 mg）錠；シクロスポリン（ネオーラル®）100 mg カプセル。治験薬はすべて経口投与した。

投与期間：

被験者に第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 から 13 日目に治験薬を投与した。

評価基準：

薬物動態：

GLE，PIB 及びシクロスポリンの薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて算出した。これらのパラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（β），終末消失半減期（$t_{1/2}$），投与 0 時間から最終測定可能濃度までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（AUC_t），投与 0 時間から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），投与 0 時間から無限大時間までの AUC（以下 AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（VDB_F）が含まれる。

安全性：

安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体所見，ECG 及び臨床検査の結果に基づき評価した。

統計手法：

薬物動態：

定常状態の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）に対するシクロスポリン単回投与の影響を評価するために，第 2 期 7 日目及び第 2 期 8 日目のデータを利用し [redacted] を用いて，C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数について，反復測定解析を行った。

シクロスポリン単回投与に対する DAA 単回投与の影響を評価するために，第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 日目のデータを利用し [redacted] を用いて，C_{max} 及び AUC の自然対数について，反復測定解析を行った。

シクロスポリン単回投与に対する定常状態の DAA の影響を評価するために，第 1 期 1 日目及び第 2 期 8 日目のデータを利用し [redacted] を用いて，C_{max} 及び AUC の自然対数について，反復測定解析を行った。

反復測定解析モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値について 90%信頼区間を得た。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，治験薬開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率を以下の 2 つの試験期間区分に分けて，主要な器官別大分類（SOC）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。試験期間区分は，第 1 期（1 日目及び休薬期間）はシクロスポリン，第 2 期は GLE，PIB 及びシクロスポリンとした。TEAE が報告された被験者数の一覧表は，また重症度別及び治験薬との関連性別に分類して示した。各試験期間区分内で，所定の MedDRA 基本語に対して 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重度である事象に対する用語で 1 回のみ計上した。ある 1 つの SOC で 2 件以上の事象が報告された被験者は，その SOC で 1 回のみ計上した。

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサインの測定値について「特に高い」又は「特に低い」を確認し，治験総括報告書で報告した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE				中心値比	
	薬物動態	中心値			
レジメン	パラメータ	P2D7[a]	P2D8[b]	点推定値	90%信頼区間
第 2 期 8 日目 [b]	C_{max} (ng/mL)	925	1200	1.30	0.950–1.78
vs.	AUC_{24} (ng•h/mL)	3280	4480	1.37	1.13–1.66
第 2 期 7 日目 [a]	C_{24} (ng/mL)	2.57	3.43	1.34	1.12–1.60
PIB					
第 2 期 8 日目 [b]	C_{max} (ng/mL)	198	219	1.11	0.922–1.33
vs.	AUC_{24} (ng•h/mL)	1310	1600	1.22	1.10–1.36
第 2 期 7 日目 [a]	C_{24} (ng/mL)	16.6	20.8	1.26	1.15–1.37

a. 第 2 期 / 7 日目 (P2/D7) ：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

b. 第 2 期 / 8 日目 (P2/D8) ：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + シクロスポリン 100 mg

シクロスポリン				中心値比	
	薬物動態	中心値			
レジメン	パラメータ	P1D1[a]	P2D1[b]	点推定値	90%信頼区間
第 2 期 1 日目 [b] vs.	C_{max} (ng/mL)	396	429	1.09	0.952–1.24
第 1 期 1 日目 [a]	AUC_{∞} (ng•h/mL)	1540	1740	1.13	1.07–1.20
		P1D1[a]	P2D8[c]		
第 2 期 8 日目 [c] vs.	C_{max} (ng/mL)	396	439	1.11	0.876–1.40
第 1 期 1 日目 [a]	AUC_{∞} (ng•h/mL)	1540	1760	1.14	1.02–1.27

a. P1D1：シクロスポリン 100 mg

b. P2D1：GLE 300 mg + PIB 120 mg + シクロスポリン 100 mg

c. P2D8：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + シクロスポリン 100 mg

安全性の結果：

試験した投与方法では被験者の忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値の問題は，試験を通して認められなかった。死亡例，重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象は試験期間中に報告されなかった。報告された合計 2 件の有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

結論：

シクロスポリン単回投与により，GLE の定常状態の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} はそれぞれ 30%，37%及び 34%，PIB についてはそれぞれ 11%，22%及び 26%であり，軽度増加した。

単回投与又は定常状態での GLE 及び PIB との併用投与により，シクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{∞} はごくわずかに影響を受けた（14%以下の増加）。

試験した投与方法では被験者の忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値は，試験を通して認められなかった。死亡例，重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象は試験期間中に報告されなかった。報告された合計 2 件の有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

M[redacted]-593 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Raltegravir with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 本試験の目的は以下のとおりであった。健康被験者におけるグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の薬物動態に対するラルテグラビルの影響を評価すること。健康被験者におけるラルテグラビルの薬物動態に対する GLE 及び PIB の影響を評価すること。GLE 及び PIB とラルテグラビルの併用投与による安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 本試験は，ラルテグラビルと 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）である GLE＋PIB の併用投与を評価するためにデザインされた第 I 相，無作為化，単施設，反復投与，非盲検試験であった。 ラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回（以下「BID」）3 日間投与した（第 1 期 1 から 3 日目）。GLE 300 mg 1 日 1 回（以下「QD」）＋PIB 120 mg 1 日 1 回を 10 日間投与した（第 2 期 1 から 10 日目）。ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回を第 2 期 1 日目及び 8 から 10 日目に投与した。投与期の間に休薬期間は置かなかった。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。第 2 期 1 日目（投与前及び投与後 24 時間まで），第 2 期 7 日目（投与前及び投与後 24 時間まで），第 2 期 10 日目（投与前及び投与後 48 時間まで）並びに第 2 期 6 及び 9 日目（午前の投与前）。 ラルテグラビルの濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。第 1 期 3 日目（午前の投与前及び午前の投与後 12 時間まで），第 2 期 1 日目（午前の投与前及び午前の投与後 24 時間まで）及び第 2 期 10 日目（午前の投与前及び午前の投与後 24 時間まで）。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：12 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 錠（300 mg，3 × 100 mg 錠，ロット番号：[redacted]）；PIB 錠（120 mg，3 × 40 mg 錠，ロット番号：[redacted]）；ラルテグラビル錠（400 mg 錠，ロット番号：[redacted]） 治験薬はすべて経口投与した。 投与期間： GLE 及び PIB は QD で 10 日間投与した。ラルテグラビルは BID で計 7 日間投与した。	

評価基準：

薬物動態：

GLE，PIB 及びラルテグラビルの薬物動態パラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（T_{max}）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）が含まれ，これらを算出した。ラルテグラビルの午前の投与後 12 時間のトラフ血漿中濃度（以下「C_{12}」）を第 1 期試験 3 日目又は第 2 期試験 1 及び 10 日目に算出した。GLE 及び PIB の投与後 12 時間のトラフ血漿中濃度（以下「C_{24}」）を第 2 期試験 7 及び 10 日目に算出した。GLE 及び PIB について，終末相消失速度定数（β）及び終末消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）を 10 日目（第 2 期）に算出した。

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインのモニタリングにより評価した。

統計手法：

薬物動態：

定常状態の DAA（GLE + PIB）に対するラルテグラビルの影響を評価するために，第 2 期 10 日目及び第 2 期 7 日目のデータを利用して DAA の C_{max}，AUC 及び C_{trough}（C_{24}）の自然対数について反復測定解析を実施した。定常状態のラルテグラビルに対する定常状態の DAA の影響を評価するために，第 2 期 10 日目及び第 1 期 3 日目のデータを利用してラルテグラビルの C_{max}，AUC 及び C_{trough}（C_{12}）の自然対数について反復測定解析を実施した。反復測定解析モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値について 90%信頼区間を得た。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含める。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE の薬物動態の要約：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値 D10	中心値 D7	中心値比[a] 点推定値	中心値比[a] 90%信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	841	899	0.94	0.78–1.12
	AUC_{24} (ng•h/mL)	3080	3310	0.93	0.84–1.03
	C_{24} (ng/mL)	2.94	2.88	1.02	0.88–1.18

PIB の薬物動態の要約：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値 D10	中心値 D7	中心値比[a] 点推定値	中心値比[a] 90%信頼区間
PIB	C_{max} (ng/mL)	286	284	1.01	0.94–1.07
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1890	1910	0.99	0.92–1.07
	C_{24} (ng/mL)	25.0	25.8	0.97	0.90–1.04

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
ラルテグラビルの薬物動態の要約：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値 P2/D10	中心値 P1/D3	中心値比[b] 点推定値	中心値比[b] 90%信頼区間
ラルテグラビル	C_{max} (ng/mL)	946	709	1.34	0.89–1.98
	AUC_{12} (ng•h/mL)	5240	3560	1.47	1.15–1.87
	C_{12} (ng/mL)	235	89.1	2.64	1.42–4.91

a. 10 日目：7 日目
b. 第 2 期 10 日目（P2/D10）：第 1 期 3 日目（P1/D3）

安全性：
試験した投与方法では被験者の忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値の問題は，試験を通して認められなかった。死亡例及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

結論：
DAA（GLE 300 mg 1 日 1 回及び PIB 120 mg 1 日 1 回）をラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回と併用投与した場合，GLE 及び PIB の定常状態の曝露量は，DAA を単独投与した場合と比較して，ごくわずかに影響を受けた（中心値において 7%以下の変化）。
ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回を DAA（GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD）と併用投与した場合，ラルテグラビル単独投与の場合と比較して，ラルテグラビルの C_{max} 及び AUC_{12} の中心値はそれぞれ 34%及び 47%増加し，C_{12} の中心値は 164%増加した。
試験したレジメンでは被験者に対する忍容性は良好であり，新たな安全性の徴候は確認されなかった。

M[redacted]-577 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Darunavir and Ritonavir with the Combination of ABT-493 and ABT-530 or the Co-Administration of Rilpivirine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 1名目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第I相
目的： • 健康被験者を対象にダルナビル及びリトナビルを定常状態まで併用投与した時の，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）併用投与時定常状態における薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 • 健康被験者を対象にGLE及びPIBを定常状態まで併用投与した時の，ダルナビル及びリトナビルの定常状態における薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 • 健康被験者を対象にリルピビリンを定常状態で併用投与した時の，GLE及びPIB併用投与時の定常状態における薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 • 健康被験者を対象に定常状態におけるGLE及びPIBを併用投与した時の，定常状態におけるリルピビリンの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 2種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）であるGLE及びPIBとダルナビル＋リトナビル（第1群）又はリルピビリン（第2群）との併用投与を評価する無作為化，非盲検，単施設，反復投与，非絶食下試験である。	

方法（続き）：
被験薬を以下の通り投与した。

<u>第 1 群</u>

コホート I　GLE 300 mg 1 日 1 回（以下「QD」）及び PIB 120 mg QD を 7 日間投与（第 1 期，1–7 日目）
GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD をダルナビル 800 mg QD 及びリトナビル 100 mg QD と 14 日間併用投与（第 2 期，1–14 日目）

コホート II　ダルナビル 800 mg QD 及びリトナビル 100 mg QD を 14 日間投与（第 1 期，試験 1–14 日目）
GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD をダルナビル 800 mg QD 及びリトナビル 100 mg QD と 7 日間併用投与（第 2 期，1–7 日目）

<u>第 2 群</u>

コホート I　GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD を 7 日間投与（第 1 期，1–7 日目）
GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD をリルピビリン 25 mg QD と 14 日間併用投与（第 2 期，1–14 日目）

コホート II　リルピビリン 25 mg QD を 14 日間投与（第 1 期，1–14 日目）
GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD をリルピビリン 25 mg QD と 7 日間併用投与（第 2 期，1–7 日目）

第 1 及び 2 群では，GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を以下の通り採取した。

- コホート I：第 1 期 7 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
  第 2 期 1 及び 14 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
  第 1 期 6 日目，及び第 2 期 5，8，11 及び 13 日目：投与前
- コホート II：第 2 期 1 及び 7 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
  第 2 期 5 及び 6 日目：投与前

第 1 群では，ダルナビル及びリトナビルの濃度測定用血液試料を以下の通り採取した。

- コホート I：第 2 期 1 及び 14 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
  第 2 期 5，8，11 及び 13 日目：投与前
- コホート II：第 1 期 14 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
  第 2 期 1 及び 7 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
  第 1 期 13 日目，及び第 2 期投与 5 及び 6 日目：投与前

第 2 群では，リルピビリンの濃度測定用血液試料を以下の通り採取した。

- コホート I：第 2 期 1 及び 14 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
  第 2 期 5，8，11 及び 13 日目：投与前
- コホート II：第 1 期 14 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
  第 2 期 1 及び 7 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
  第 1 期 13 日目，及び第 2 期 5 及び 6 日目：投与前

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：48 名，組入れ被験者数：48 名，完了被験者数：46 名，安全性評価被験者数：48 名，薬物動態評価被験者数：41 名（DAA），46 名（併用薬）

診断と主な組入れ基準：
18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；ダルナビル 800 mg 錠；リトナビル 100 mg 錠；リルピビリン 25 mg 錠。すべての被験薬は経口投与された。 投与期間： 第 1 及び 2 群において，被験者は 21 日間被験薬の反復投与を受けた。
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} 安全性： バイタルサイン，身体所見，ECG，臨床検査及び有害事象
統計手法： 薬物動態： 第 1 群においてはダルナビル及びリトナビル，第 2 群においてはリルピビリンに対する DAA の影響を評価するために，C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数について第 1 期 14 日目及び第 2 期 7 日目のデータを利用して反復測定解析を実施した。 GLE 及び PIB に対する第 1 群においてはダルナビル及びリトナビル，第 2 群においてはリルピビリンの影響を評価するために，C_{max} 及び AUC_{24} の自然対数について第 1 期 7 日目及び第 2 期 14 日目の DAA のデータを利用して反復測定解析を実施した。 反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数変換した最小二乗平均の差の真数の信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

分析対象物質	群 / コホート	薬物動態パラメータ	中心値		中心値比 [a]	
					点推定値	90%信頼区間
			第 2 期 14 日目	第 1 期 7 日目		
GLE	I/I	C_{max}	3258	1056	3.085	2.264 – 4.203
		AUC_{24}	19940	4009	4.973	3.615 – 6.842
PIB	I/I	C_{max}	255	301	0.848	0.748 – 0.962
		AUC_{24}	2732	2366	1.155	0.981 – 1.360
			第 2 期 7 日目	第 1 期 14 日目		
ダルナビル	I/II	C_{max}	9.14	7.02	1.302	1.210 – 1.402
		AUC_{24}	98.9	76.4	1.294	1.182 – 1.417
		C_{24}	2.03	2.22	0.916	0.806 – 1.040
リトナビル	I/II	C_{max}	1290	635	2.032	1.779 – 2.321
		AUC_{24}	8003	4275	1.872	1.736 – 2.018
		C_{24}	32.5	39.7	0.818	0.635 – 1.053

a. GLE 及び PIB：第 2 期 14 日目 / 第 1 期 7 日目；
ダルナビル及びリトナビル：第 2 期 7 日目 / 第 1 期 14 日目

第 1 群 / コホート I：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（第 1 期，1–7 日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ダルナビル 800 mg QD +リトナビル 100 mg QD（第 2 期，1–14 日目）。

第 1 群 / コホート II：ダルナビル 800 mg QD + リトナビル 100 mg QD（第 1 期，1–14 日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ダルナビル 800 mg QD + リトナビル 100 mg QD（第 2 期，1–7 日目）。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

分析対象物質	群 / コホート	薬物動態パラメータ	中心値		中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
			第2期14日目	第1期7日目		
GLE	2/I	C_{max}	1326	1520	0.872	0.741 – 1.027
		AUC_{24}	4386	4894	0.896	0.789 – 1.018
PIB	2/I	C_{max}	334	345	0.968	0.889 – 1.054
		AUC_{24}	2426	2519	0.963	0.888 – 1.045
			第2期7日目	第1期14日目		
リルピビリン	2/II	C_{max}	479	234	2.049	1.727 – 2.431
		AUC_{24}	5802	3148	1.843	1.720 – 1.976
		C_{24}	182	103	1.768	1.592 – 1.963

a. GLE及びPIB：第2期14日目 / 第1期7日目；
リルピビリン：第2期7日目 / 第1期14日目

第2群 / コホートI：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（第1期，1–7日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + リルピビリン 25 mg QD（第2期，1–14日目）。

第2群 / コホートII：リルピビリン 25 mg QD（第1期，1–14日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD +リルピビリン 25 mg QD（第2期，1–7日目）。

安全性の結果：

臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG及び臨床検査値は試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定の傾向はなかった。第1群コホートIの2名の被験者が，第2期（10–11日目）のGLE，PIB，ダルナビル及びリトナビル併用投与中にグレード2の発疹のため，治験薬投与を中止した。発疹は追跡調査時に回復した。発疹は，ダルナビル及びリトナビル投与により認められる有害事象として知られている。

結論：

第1群において，ダルナビル＋リトナビルとの反復併用投与により，DAAの組合せを単独で投与した場合よりも，GLEのC_{max}及びAUCはそれぞれ3.1倍及び5.0倍に増加した。PIBのC_{max}及びAUCへの影響はごくわずかであった（16%以下の変化）。ダルナビル＋リトナビル単独投与と比較して，GLE＋PIBとの反復併用投与により，ダルナビルのC_{max}及びAUCはそれぞれ30%及び29%増加したが，C_{24}は影響を受けなかった（8%以下の減少）。リトナビルのC_{max}及びAUCもそれぞれ103%及び87%増加したが，C_{24}の変化はごくわずかであった（18%以下の減少）。

第2群において，リルピビリンとの反復併用投与によるGLE及びPIBのC_{max}及びAUCはDAAの組合せを単独で投与した場合と同様であった（13%以下の変化）。リルピビリン単独投与と比較して，GLE＋PIBとの反復併用投与により，リルピビリンのC_{max}，AUC及びC_{24}はそれぞれ105%，84%及び77%増加した。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であり，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

M[redacted]-587 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Lopinavir/ritonavir (LPV/r) with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit［米国］	
公表文献（参考資料）： なし	
試験期間： 1名目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第I相

目的：

本試験の目的は以下のとおりであった：

- 健康被験者における定常状態でのLPV/rの薬物動態に対する定常状態でのグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の影響を評価すること。
- 健康被験者における定常状態でのGLE及びPIBの薬物動態に対する定常状態でのLPV/rの影響を評価すること。
- GLE及びPIBとLPV/rの併用投与による安全性及び忍容性を評価すること。

方法：

本試験は，LPV/rと直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2剤であるGLE＋PIBとの併用投与を評価するためにデザインされた第I相，単施設，非盲検試験である。

GLE及びPIBの濃度測定用血液試料を投与前及び投与後48時間まで以下のとおり採取した：

コホートI：第1期7日目，第2期1日目及び第2期14日目。更に朝の試料を第1期6日目及び第2期5，8，11及び13日目の投与前（0時間）に採取した。

コホートII：第2期1日目及び第2期7日目。更に朝の試料を第2期5及び6日目の投与前（0時間）に採取した。

ロピナビル及びリトナビルの濃度測定用血液試料を投与前及び投与後48時間まで以下のとおり採取した：

コホートI：第2期1日目及び第2期14日目。更に朝の試料を第2期5，8，11及び13日目の投与前（0時間）に採取した。

コホートII：第1期14日目，第2期1日目及び第2期7日目。更に朝の試料を第1期13日目及び第2期5及び6日目の投与前（0時間）に採取した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者：24名，組入れ被験者：21名，試験完了被験者：18名，安全性評価被験者：21名，薬物動態評価被験者：18名

診断と主な組入れ基準：

18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性志願者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 100 mg 錠，PIB 40 mg 錠，LPV/r 200/50 mg 錠 **コホート I** 第 1 期，1 日目–7 日目：GLE 300 mg 1 日 1 回 ＋PIB 120 mg 1 日 1 回 第 2 期，1 日目–14 日目：GLE 300 mg 1 日 1 回 ＋PIB 120 mg 1 日 1 回 ＋LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回 **コホート II** 第 1 期，1 日目–14 日目：LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回 第 2 期，1 日目–7 日目：GLE 300 mg 1 日 1 回 ＋PIB 120 mg 1 日 1 回 ＋LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回 投与方法：経口
投与期間： **コホート I：** 第 1 期：GLE 1 日 1 回 ＋PIB 1 日 1 回，7 日間投与した。 第 2 期：GLE 1 日 1 回 ＋PIB 1 日 1 回 ＋LPV/r 1 日 2 回，14 日間投与した。 **コホート II：** 第 1 期：LPV/r 1 日 2 回，14 日間投与した。 第 2 期：GLE 1 日 1 回 ＋PIB 1 日 1 回 ＋LPV/r 1 日 2 回，7 日間投与した。
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_t 及び AUC_∞ 安全性： バイタルサイン，身体所見，ECG，臨床検査及び有害事象
統計手法： 薬物動態： GLE 及び PIB 単独投与レジメン（第 1 期 7 日目）に対する併用投与レジメン（第 2 期 14 日目）の相対バイオアベイラビリティは，C_{max} 及び AUC の自然対数の反復測定解析から得られた最小二乗平均の差の 90%信頼区間により評価した。 LPV/r 単独投与レジメン（第 1 期 14 日目）に対する併用投与レジメン（第 2 期 7 日目）の相対バイオアベイラビリティは，C_{max} 及び AUC の自然対数の反復測定解析から得られた最小二乗平均の差の 90%信頼区間により評価した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

コホートI：C_{max}及びAUC_{0-24}の中心値比及び90%信頼区間を以下に示す。

		中心値[a]		中心値比[b]	
分析対象物質	薬物動態パラメータ[c]	第2期14日目	第1期7日目	点推定値[d]	90%信頼区間[e]
GLE	C_{max}	1945	764	2.546	1.842–3.520
	AUC_{0-24}	12317	2809	4.384	3.022–6.361
PIB	C_{max}	331	236	1.399	1.173–1.670
	AUC_{0-24}	4097	1667	2.458	2.070–2.923

第2期14日目（試験） = GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + LPV/r 400/100 mg BID

第1期7日目（対照） = GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 第2期14日目：第1期7日目

c. C_{max}の単位はng/mL；AUC_{24}の単位はng•h/mL

d. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン－対照レジメン）の真数

e. 対数変換した最小二乗平均の差の信頼区間限界の真数

コホートII：C_{max}，AUC_{0-12}及びC_{12}の中心値比及び90%信頼区間を以下に示す。

		中心値[a]		中心値比[b]	
分析対象物質	薬物動態パラメータ[c]	第2期7日目	第1期14日目	点推定値[d]	90%信頼区間[e]
ロピナビル	C_{max}	12418	11160	1.113	1.005–1.231
	AUC_{0-12}	115852	93602	1.238	1.140–1.343
	C_{12}	6862	4674	1.468	1.365–1.579
リトナビル	C_{max}	1155	984	1.174	0.954–1.445
	AUC_{0-12}	6479	5249	1.234	1.103–1.382
	C_{12}	164	118	1.383	1.205–1.588

第1期14日目（対照） = LPV/r 400/100 mg BID

第2期7日目（試験） = GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + LPV/r 400/100 mg BID

a. 対数における最小二乗平均の真数

b. 第2期7日目：第1期14日目

c. C_{max}及びC_{12}の単位はng/mL；AUC_{0-12}の単位はng•h/mL

d. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン－対照レジメン）の真数

e. 対数変換した最小二乗平均の差の信頼区間限界の真数

要約 / 結論

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。バイタルサイン及び臨床検査測定値に臨床的に意義のある異常は本試験中みられなかった。死亡例及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。治療下で発現した有害事象は，LPV/r と DAA の併用投与と比較して LPV/r 単独投与においてより多く報告され，また、DAA 単独投与と比較して DAA と LPV/r の併用投与においてより多く報告された。LPV/r 単独投与（コホート II 第 1 期）又は DAA との併用投与（コホート I 第 2 期）を受けた被験者において治療下で発現した有害事象の約半数は胃腸に関連するものであり，LPV/r の有害反応としてよく報告されるものと一致した。

結論：

LPV/r の反復投与との併用により，GLE + PIB の単独反復投与後と比較して，GLE の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 2.6 倍及び 4.4 倍に増加し，PIB の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 1.4 倍及び 2.5 倍に増加した。

GLE + PIB の反復投与との併用は，ロピナビル及びリトナビルの曝露量に臨床的に意義のある影響を与えなかった（C_{max} 及び AUC_{0-12} については 24%以下の増加及び C_{12} については 47%以下の増加）。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であり，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

M[redacted]-603 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co Administration of Atazanavir and Ritonavir with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
試験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相

目的：

健康被験者を対象とし，定常状態でのアタザナビル及びリトナビルの薬物動態に対する定常状態でのグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の影響を評価すること。

健康被験者を対象とし，定常状態での GLE 及び PIB の薬物動態に対する定常状態でのアタザナビル及びリトナビルの影響を評価すること。

GLE 及び PIB とアタザナビル及びリトナビルの併用投与による安全性及び忍容性を評価すること。

方法：

本試験は，アタザナビル及びリトナビルと 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）である GLE 及び PIB との併用投与を評価するためにデザインされた反復投与，非盲検試験である。

コホート I：第 1 期において，GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 7 日間 1 日 1 回投与した。
第 2 期において，GLE 300 mg 及び PIB 120 mg とアタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 13 日間 1 日 1 回併用投与した。

コホート II：第 1 期において，アタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 14 日間 1 日 1 回投与した。
第 2 期において，GLE 300 mg 及び PIB 120 mg とアタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 7 日間 1 日 1 回併用投与した。

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料をコホート I において以下のとおり採取した：

・第 1 期 / 6 日目：投与前
・第 1 期 / 7 日目：投与前から 16 時間まで
・第 2 期 / 1 日目：投与前から 24 時間まで
・第 2 期 / 5，8，11 及び 13 日目：投与前
・第 2 期 / 14 日目：計画投与前

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料をコホート II において以下のとおり採取した：

・第 2 期 / 1 日目：投与前から 24 時間まで
・第 2 期 / 5 日目：投与前
・第 2 期 / 6 日目：投与前
・第 2 期 / 7 日目：投与前から 24 時間まで

アタザナビル及びリトナビルの濃度測定用血液試料をコホート I において以下のとおり採取した：

・第 2 期 / 1 日目：投与前から 24 時間まで
治験方法（続き）：
・第 2 期 / 5，8，11 及び 13 日目：投与前
・第 2 期 / 14 日目：計画投与前
アタザナビル及びリトナビルの濃度測定用血液試料をコホート II において以下のとおり採取した：
・第 1 期 / 13 日目：投与前
・第 1 期 / 14 日目：投与前から 16 時間まで
・第 2 期 / 1 日目：投与前から 24 時間まで
・第 2 期 / 5 及び 6 日目：投与前
・第 2 期 / 7 日目：投与前から 24 時間まで

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：24 名，試験完了被験者数：19 名，安全性評価被験者数：24 名，薬物動態評価被験者数：23 名

診断と主な組入れ基準：
18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：
GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；アタザナビル 300 mg カプセル；リトナビル 100 mg 錠
すべての治験薬は経口投与した。
投与期間：
コホート I では 20 日間，コホート II では 21 日間，治験薬を反復投した。

評価基準：
薬物動態：
C_{max}，T_{max}，AUC_{24} 及び C_{24}（GLE，PIB，アタザナビル及びリトナビル）
安全性：
有害事象，身体所見，臨床検査値，12 誘導心電図及びバイタルサイン

統計手法：
薬物動態：
コホート I については治験薬投与の早期中止のため，GLE 及び PIB に対するアタザナビル及びリトナビルの反復投与の影響は評価できなかった。コホート I において定常状態の GLE 及び PIB に対するアタザナビル及びリトナビルの初回投与の影響を評価するために，第 1 期 7 日目及び第 2 期 1 日目のデータを利用して GLE 及び PIB の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然値に対して反復測定解析を実施した。
定常状態のアタザナビル及びリトナビルに対する GLE 及び PIB の反復投与の影響を評価するために，コホート II の第 1 期 14 日目及び第 2 期 7 日目のデータを利用して，アタザナビル及びリトナビルの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。
反復測定解析モデルの枠組み内で得た対数値の平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することにより，これらの比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE 及び PIB 薬物動態の要約（コホート I）：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値		中心値比 [a]	
		第 2 期 / 1 日目	第 1 期 / 7 日目	点推定値	90% 信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	6970	1720	4.057	3.150–5.225
	AUC_{24} (ng•h/mL)	34600	5300	6.529	5.237–8.140
PIB	C_{max} (ng/mL)	458	356	1.289	1.145–1.450
	AUC_{24} (ng•h/mL)	4570	2780	1.643	1.482–1.821

コホート I：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（第 1 期，1－7 日目）；GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + アタザナビル 300 mg QD + リトナビル 100 mg QD（第 2 期，1－13 日目）

a. 第 2 期 / 1 日目：第 1 期 / 7 日目

アタザナビル及びリトナビル薬物動態の要約（コホート II）：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値		中心値比 [a]	
		第 2 期 / 7 日目	第 1 期 / 14 日目	点推定値	90% 信頼区間
アタザナビル	C_{max} (ng/mL)	6610	6630	0.998	0.903–1.102
	AUC_{24} (ng•h/mL)	82300	74200	1.109	1.031–1.193
	C_{24} (ng/mL)	2020	1740	1.158	1.072–1.251
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	2680	2220	1.205	1.051–1.382
	AUC_{24} (ng•h/mL)	18600	14300	1.299	1.210–1.395
	C_{24} (ng/mL)	89.7	71.2	1.259	1.118–1.418

コホート II：アタザナビル 300 mg QD + リトナビル 100 mg QD（第 1 期，1－14 日目）；GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + アタザナビル 300 mg QD + リトナビル 100 mg QD（第 2 期，1－7 日目）

a. 第 2 期 / 7 日目：第 1 期 / 14 日目

要約 / 結論

安全性の結果：

全体的には，本試験で観察された有害事象は，主としてアタザナビル + リトナビル又はアタザナビル + リトナビルと DAA の組合せに関連すると判断された。すべての症状が進んだ有害事象の程度はグレード 1（軽度）と判断された。

コホート I の第 2 期において，4 名の被験者が GLE + PIB とアタザナビル + リトナビルの連日投与を受けた後に有害事象（3 名は ALT 及び / 又は AST 増加の有害事象）により治験薬投与を中止した。米国アッヴィ社はコホート I の試験を安全性上の理由（すなわち，ALT 増加）により一時中止し，そして残りの 8 名の被験者は第 2 期 13 日目の投与後に治験薬投与を中止した。治験薬投与中止 2 日後，更に ALT 及び AST 増加の有害事象を発現した。コホート II において，アタザナビル + リトナビルと GLE + PIB の連日投与を受けた後に ALT 及び / 又は AST 増加の有害事象により 1 名の被験者が第 2 期 6 日目に治験薬投与を中止した。試験を通して，アタザナビル + リトナビルの非存在下では GLE + PIB の併用投与中に ALT 増加は発現しなかった。両コホートにおけるすべての被験者はアタザナビル + リトナビル曝露後に主に高間接ビリルビン血症を発現し，これは UGT 阻害により引き起こされたよく知られて報告されているアタザナビルの影響である。これらの被験者の大部分（15/24，63%）は黄疸眼も発現した。しかしながら，ALT，AST 及び / 又はビリルビン増加を発現した被験者は，本試験に登録されている間，無症状であった。すべての被験者を，ALT，AST 及び / 又はビリルビン値の増加が正常化するまで投与中止又は投与終了後に追跡調査した。

3 名の被験者が ECG において臨床的に意義のある異常を発現した：1 名はコホート I で頻繁な心室性期外収縮により投与を中止し，2 名はコホート II で第一度房室ブロック（1 名は同じ所見の既往歴あり）を発現した。処方情報によると，アタザナビル / リトナビルは ECG の PR 間隔延長を示し，健康被験者及び患者のいずれにおいても無症候性第一度房室ブロックを引き起こした。

臨床的に意義のあるバイタルサインは試験を通して認められなかった。

結論：

アタザナビル + リトナビルの単回投与は，GLE + PIB の単独投与に比べて，GLE の曝露量（C_{max} は 4.1 倍，AUC_{24} は 6.5 倍）及び PIB の曝露量（C_{max} は 29%及び AUC_{24} は 64%増加）を増加させた。GLE + PIB に対するアタザナビル + リトナビルの反復投与の影響は，コホート I では治験薬投与の早期中止により評価していないが，利用可能なデータによると，持続的な併用投与により GLE 及び PIB の曝露量は更に増加することが示唆された。

GLE + PIB はアタザナビルの曝露量には影響しなかったが（16%以下の増加），リトナビルの曝露量をわずかに増加させた（C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} はそれぞれ 21%，30%及び 26%増加）。

全体的には，本試験で観察された有害事象は，主としてアタザナビル + リトナビル又はアタザナビル + リトナビルと GLE + PIB の組合せに関連すると判断された。GLE + PIB とアタザナビル + リトナビルの併用投与中に，ALT 及び / 又は AST の増加が観察され，数名の被験者で治験薬投与の早期中止となった。アタザナビル + リトナビルの非存在下では GLE + PIB の併用投与中に ALT 増加は発現しなかった。アタザナビル + リトナビルの投与を受けたすべての被験者は主に高間接ビリルビン血症を発現し，これは UGT 阻害により引き起こされるアタザナビルの影響としてよく認識されている。これらの被験者の大部分は黄疸眼も発現し，これはアタザナビルの有害反応としてラベルに記載されている。ALT，AST 及び / 又はビリルビン増加を発現した被験者は，本試験に登録されている間，無症状であった。すべての被験者を，ALT，AST 及び / 又はビリルビン値の増加が正常化するまで投与中止又は投与終了後に追跡調査した。

M[redacted]-597 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Atripla® (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate) Tablets with ABT-493 and ABT-530 in HIV-Mono-Infected Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 本試験の目的は，HIV 単感染成人被験者を対象として，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）と Atripla（エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩［以下「DF」］）の反復併用投与による薬物動態，安全性及び忍容性を評価することであった。	
方法： Atripla としてエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビル DF を GLE 及び PIB と併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた第 I 相，単施設，反復投与，非盲検試験である。 第 1 期：Atripla（エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF 600/200/300 mg）を入院の 7 日間以上前から第 1 期–1 日目まで被験者の処方に合わせて午前又は午後に 1 日 1 回（以下「QD」）投与し，第 1 期 1 から 7 日目は午前に投与した。投与期の間に休薬期間は設けなかった。 第 2 期：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を第 2 期の 1 から 7 日目の 7 日間投与した。Atripla を第 2 期 1 から 8 日目の午前及び第 2 期の 9 日目に被験者の処方に合わせて午前又は午後に投与した。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を第 2 期 1 日目（投与前及び投与後 24 時間まで）及び第 2 期 7 日目（投与前及び投与後 48 時間まで）に採取した。 エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの濃度測定用血液試料を第 1 期 7 日目並びに第 2 期 1 及び 7 日目（投与前及び投与後 24 時間まで）に採取した。 9 名の被験者は，GLE（300 mg の代わりに 100 mg）及び PIB（120 mg の代わりに 40 mg）の誤った用量を投与された。これらの被験者のうち 6 名は試験に再登録され，GLE 及び PIB の正しい用量を投与された。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：15 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：15 名，薬物動態評価被験者数：15 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 65 歳の HIV-1 感染と診断された男性及び女性志願者	

被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法：

GLE 300 mg（3 × 100 mg 錠）；PIB 120 mg（3 × 40 mg 錠）；Atripla（エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF 600/200/300 mg 錠）は被験者の HIV を治療している医師の処方どおりに投与した。治験薬はすべて経口投与された。

投与期間：

被験者に治験薬を第 1 期–7 日目から 7 日目及び第 2 期 1 日目から 8 日目まで投与した。

評価基準：

薬物動態：

実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC_{24}」）

安全性：

バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（ECG），臨床検査及び有害事象

統計手法：

薬物動態：

GLE 及び PIB のエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルに対する影響を評価するために，第 2 期 7 日目及び第 1 期 7 日目からのデータを利用し [redacted] を用いて，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数について，反復測定解析を行った。

反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおける最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値について，上記のすべての 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ：

薬物動態パラメータ（単位）	第 2 期/1 日目 GLE 300 mg + PIB 120 mg + Atripla[a] QD (N = 12)	第 2 期/7 日目 GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + Atripla[a] QD (N = 12)
	GLE	
C_{max} (ng/mL)	331 (404, 84)	383 (451, 67)
T_{max}[b] (h)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)
AUC_{24} (ng•h/mL)	1265 (1411, 60)	1262 (1395, 56)
C_{24} (ng•h/mL)	0.94 (1.07, 55)	0.91 (1.14, 87)
	PIB	
C_{max} (ng/mL)	93.9 (98.2, 32)	102 (108, 38)
T_{max}[b] (h)	5.0 (3.0–6.0)	5.0 (3.0–5.0)
AUC_{24} (ng•h/mL)	636 (667, 31)	708 (731, 27)
C_{24} (ng/mL)	4.92 (5.23, 35)	7.04 (7.30, 26)

a. Atripla：エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF 600/200/300 mg

b. 中央値（最小値–最大値）

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
定常状態の GLE 及び PIB のエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの曝露量に対する影響：

		中心値		中心値比 [a]	
レジメン	薬物動態パラメータ	試験	対照	点推定値	90%信頼区間
エファビレンツ	C_{max} (μg/mL)	4.27	4.04	1.055	0.974–1.143
	AUC_{24} (μg•h/mL)	54.1	52.8	1.026	0.989–1.064
	C_{24} (μg/mL)	1.39	1.38	1.007	0.956–1.060
エムトリシタビン	C_{max} (μg/mL)	1.50	1.44	1.036	0.945–1.135
	AUC_{24} (μg•h/mL)	10.5	9.90	1.065	1.015–1.118
	C_{24} (μg/mL)	0.100	0.089	1.126	1.052–1.207
テノホビル	C_{max} (ng/mL)	344	282	1.219	1.075–1.382
	AUC_{24} (ng/mL)	2888	2245	1.287	1.225–1.352
	C_{24} (ng/mL)	61	44	1.382	1.308–1.460

a. 第 2 期 7 日目：第 1 期 7 日目

第 1 期 7 日目：Atripla（エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF 600/200/300 mg）QD（対照）
第 2 期 /7 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + Atripla（エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF 600/200/300 mg）QD（試験）

安全性の結果：
検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。すべての有害事象の重症度は，グレード 1 であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：
Atripla 単独投与と比較して，GLE + PIB との反復併用投与により，エファビレンツ又はエムトリシタビンの曝露量は影響を受けなかったが（≤ 13%の差），テノホビルの曝露量は増加した（C_{max} は 22%，AUC_{24} は 29%及び C_{24} は 38%増加）。
履歴データと比較して，GLE 及び PIB の曝露量は Atripla と併用したとき，顕著に低かった。
検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。すべての有害事象の重症度は，グレード 1 であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

M[redacted]-584 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co Administration of Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide) or Triumeq® (Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine) Tablets with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 1名目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第I相
目的： 本試験の目的は以下の通りであった。 • 健康被験者を対象にゲンボイヤ錠又はトリーメク錠の反復投与時の薬物動態に対するグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の反復投与の影響を評価すること。 • 健康被験者を対象にGLE及びPIBの反復投与時の薬物動態に対するゲンボイヤ錠又はトリーメク錠の反復投与の影響を評価すること。 • ゲンボイヤ錠又はトリーメク錠との併用投与時のGLE及びPIBの安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 非絶食条件下におけるゲンボイヤ錠又はトリーメク錠とGLE及びPIBとの併用投与を評価するためにデザインされた非盲検試験である。 第1群 コホートI：第1期1–7日目及び第2期1–14日目にGLE 300 mg及びPIB 120 mgを1日1回（以下「QD」）投与した。第2期1–14日目にゲンボイヤ錠（エルビテグラビル150 mg，コビシスタット150 mg，エムトリシタビン200 mg，テノホビルアラフェナミド［以下「TAF」］10 mg）を1日1回投与した。 コホートII：第1期1–14日目及び第2期1–7日目にゲンボイヤ錠を1日1回投与した。第2期1–7日目にGLE 300 mg及びPIB 120 mgを1日1回投与した。 第2群 コホートI：第1期及び第2期1–7日目にGLE 300 mg及びPIB 120 mgを1日1回投与した。第2期1–7日目にトリーメク錠（アバカビル600 mg，ドルテグラビル50 mg，ラミブジン300 mg）を1日1回投与した。 コホートII：第1期及び第2期1–7日目にトリーメク錠を1日1回投与した。第2期1–7日目にGLE 300 mg及びPIB 120 mgを1日1回投与した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：48名，組入れ被験者数：48名，試験完了被験者数：47名，安全性評価被験者数：48名，薬物動態評価被験者数：47名	
診断と主な組入れ基準： 18歳以上55歳以下の健康男性又は女性志願者	

被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法：

GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；ゲンボイヤ錠（エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg，TAF 10 mg）；トリーメク錠（アバカビル 600 mg，ドルテグラビル 50 mg，ラミブジン 300 mg）

治験薬は，すべて経口投与した。

投与期間：

<u>第 1 群</u>

コホート I：GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 1 日 1 回 21 日間投与し，ゲンボイヤ錠（エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg 及び TAF 10 mg）を 1 日 1 回 14 日間投与した。

コホート II：GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 7 日間 QD 投与し，ゲンボイヤ錠（エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg 及び TAF 10 mg）を 1 日 1 回 21 日間投与した。

<u>第 2 群</u>

コホート I：GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し，トリーメク錠（アバカビル 600 mg，ドルテグラビル 50 mg 及びラミブジン 300 mg）を 1 日 1 回 7 日間投与した。

コホート II：GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し，トリーメク錠（アバカビル 600 mg，ドルテグラビル 50 mg 及びラミブジン 300 mg）を 1 日 1 回 14 日間投与した。

評価基準：

薬物動態：

実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（T_{max}），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{24}」）及び 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」）

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

統計手法：

薬物動態：

各群のコホート I については，ゲンボイヤ錠（第 1 群）又はトリーメク錠（第 2 群）の反復投与が GLE 及び PIB の反復投与に及ぼす影響を評価するために，第 1 群コホート I の第 1 期 7 日目及び第 2 期 14 日目又は第 2 群コホート I の第 1 期 7 日目及び第 2 期 7 日目のデータを利用して，GLE 及び PIB の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数について反復測定解析を行った。

各群のコホート II については，GLE 及び PIB の反復投与がゲンボイヤ錠（第 1 群）又はトリーメク錠（第 2 群）の反復投与に及ぼす影響を評価するために，第 1 群コホート II の第 1 期 14 日目及び第 2 期 7 日目又は第 2 群コホート II の第 1 期 7 日目及び第 2 期 7 日目のデータを利用して，ゲンボイヤ錠（第 1 群）分析対象物質（エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビル）又はトリーメク錠（第 2 群）分析対象物質（アバカビル，ドルテグラビル及びラミブジン）の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数について反復測定解析を行った。

反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値について 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

ゲンボイヤ錠が GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

薬物動態パラメータ（単位）	中心値 第2期14日目（試験）	中心値 第1期7日目（対照）	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
		GLE		
C_{max} (ng/mL)	1960	785	2.497	2.082–2.995
AUC_{24} (ng•h/mL)	9110	2990	3.045	2.547–3.641
C_{24} (ng/mL)	15.3	3.33	4.577	3.148–6.654
		PIB		
C_{max} (ng/mL)	289	233	1.240	1.108–1.389
AUC_{24} (ng•h/mL)	2410	1540	1.567	1.394–1.762
C_{24} (ng/mL)	37.4	19.8	1.886	1.625–2.189

ゲンボイヤ錠：エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg，TAF 10 mg

第 1 期 7 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

第 2 期 14 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ゲンボイヤ錠 QD

GLE 及び PIB がゲンボイヤ錠の曝露量に及ぼす影響：

薬物動態パラメータ（単位）	中心値 第2期7日目（試験）	中心値 第1期14日目（対照）	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
		エルビテグラビル		
C_{max} (ng/mL)	2770	2050	1.356	1.235–1.490
AUC_{24} (ng•h/mL)	39000	26600	1.467	1.373–1.567
C_{24} (ng/mL)	937	547	1.712	1.504–1.950
		コビシスタット		
C_{max} (ng/mL)	1820	1400	1.294	1.218–1.375
AUC_{24} (ng•h/mL)	15800	11200	1.415	1.315–1.521
C_{24} (ng/mL)	71.4	41.5	1.723	1.321–2.248
		エムトリシタビン		
C_{max} (ng/mL)	2090	1960	1.069	0.998–1.144
AUC_{24} (ng•h/mL)	15100	13400	1.124	1.089–1.160
C_{24} (ng/mL)	129	109	1.178	1.095–1.267
		テノホビル		
C_{max} (ng/mL)	15.2	14.6	1.042	0.993–1.092
AUC_{24} (ng•h/mL)	269	254	1.062	0.994–1.134
C_{24} (ng/mL)	11.4	9.05	1.254	1.158–1.359

ゲンボイヤ錠：エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg，TAF 10 mg

第 1 期 14 日目：ゲンボイヤ錠 QD

第 2 期 7 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ゲンボイヤ錠 QD

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
トリーメク錠が GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

薬物動態パラメータ（単位）	中心値 第2期7日目（試験）	中心値 第1期7日目（対照）	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
		GLE		
C_{max} (ng/mL)	443	598	0.741	0.636–0.864
AUC_{24} (ng•h/mL)	1790	2380	0.754	0.686–0.829
C_{24} (ng/mL)	3.30	4.04	0.818	0.715–0.936
		PIB		
C_{max} (ng/mL)	170	230	0.739	0.655–0.833
AUC_{24} (ng•h/mL)	1050	1470	0.718	0.652–0.790
C_{24} (ng/mL)	13.2	18.0	0.729	0.647–0.821

トリーメク錠：アバカビル 600 mg，ドルテグラビル 50 mg，ラミブジン 300 mg
第 1 期 7 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
第 2 期 7 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + トリーメク錠 QD

GLE 及び PIB がトリーメク錠の曝露量に及ぼす影響：

薬物動態パラメータ（単位）	中心値 第2期7日目（試験）	中心値 第1期7日目（対照）	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
		アバカビル		
C_{max} (ng/mL)	3480	3610	0.963	0.888–1.045
AUC_{24} (ng•h/mL)	13600	13000	1.046	0.994–1.100
C_{24} (ng/mL)	8.86	6.77	1.309	1.049–1.632
		ドルテグラビル		
C_{max} (ng/mL)	4630	4230	1.096	1.013–1.186
AUC_{24} (ng•h/mL)	63000	55800	1.128	1.048–1.214
C_{24} (ng/mL)	1590	1300	1.224	1.108–1.353
		ラミブジン		
C_{max} (ng/mL)	1940	1950	0.994	0.898–1.100
AUC_{24} (ng•h/mL)	13500	13100	1.029	0.969–1.091
C_{24} (ng/mL)	75.9	79.6	0.953	0.896–1.012

トリーメク錠：アバカビル 600 mg，ドルテグラビル 50 mg，ラミブジン 300 mg
第 1 期 7 日目：トリーメク錠 QD
第 2 期 7 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + トリーメク錠 QD

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，1 名の被験者におけるグレード 3 の好中球数減少による試験中止を除き，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

結論：

ゲンボイヤ錠（エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン及び TAF）と併用投与したとき，C_{max} 及び AUC により算出された曝露量は，GLE については 150%–205%増加し，PIB については 24%–57%増加した。GLE 及び PIB は，エルビテグラビル及びコビシスタットの C_{max} 及び AUC を 29%–47%増加させたが，エムトリシタビン又はテノホビルの曝露量を増加させなかった（12%以下の変化）。

トリーメク錠（アバカビル，ドルテグラビル及びラミブジン）と併用投与したとき，GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC はわずかに減少した（25%–28%）。アバカビル，ドルテグラビル及びラミブジンの C_{max} 及び AUC は，GLE 及び PIB の併用投与の有無で同程度であった（13%以下の差）。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

M[redacted]-532 試験

治験の標題：
A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Sofosbuvir in Combination with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	第 I 相

目的：
本試験の目的は以下のとおりであった。

- 健康被験者におけるグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の薬物動態に対するソホスブビルの影響を評価すること。
- 健康被験者におけるソホスブビルの薬物動態に対する GLE 及び PIB の影響を評価すること。
- GLE 及び PIB とソホスブビルの併用投与による安全性及び忍容性を評価すること。

方法：
本試験は，ソホスブビルと 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）である GLE + PIB の併用投与を評価するためにデザインされた第 I 相，無作為化，単施設，反復投与，非盲検試験であった。選択基準に従い，健康状態のおおむね良好な成人男性及び女性志願者が本試験の参加のために選択された。
選択基準に適合した後，被験者は下表に示すとおり，1 コホートに割り付けられた。

			レジメン	
投与群	コホート	被験者数	第 1 期 / 1–7 日目	第 2 期 / 1–7 日目
1	1	8	A	C
1	2	8	B	C

レジメン A：GLE 400 mg 1 日 1 回（以下「QD」） + PIB 120 mg QD × 7 日間
レジメン B：ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間
レジメン C：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD +ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間

治験薬を以下のとおり投与した。
第 1 群 / コホート 1：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD × 7 日間（第 1 期 1–7 日目）
GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD +ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間（第 2 期 1–7 日目）
第 1 群 / コホート 2：ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間（第 1 期 1–7 日目）
GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD +ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間（第 2 期 1–7 日目）

方法：（続き）

すべての治験薬は，標準的な朝食の開始約 30 分後に約 240 mL の水と共に経口投与された。

被験者を治験実施施設に入院させ，18 日間監督した。被験者は第 1 期，–1 日目（治験薬初回投与の 1 日前）に入院し，第 2 期 10 日目の予定された試験手順完了後に退院した。被験者は第 2 期，試験 16 日目に安全性の確認のため再来院した（被験者の予定に配慮し，来院日には+3 日の許容範囲が設けられた）。安全性及び忍容性は，試験期間を通して評価された。

GLE，PIB，ソホスブビル及び GS-331007（ソホスブビルの主要な循環代謝物）の濃度測定用血液試料を，静脈穿刺により採取した。

<u>DAA（GLE 及び PIB）の分析</u>

第 1 群，コホート 1：

- 第 1 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 1 期 7 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
- 第 2 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 2 期 7 日目：投与前及び投与後 72 時間まで
- 第 1 及び 2 期 6 日目午前の投与前

第 1 群，コホート 2：

- 第 2 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 2 期 7 日目：投与前及び投与後 72 時間まで
- 第 2 期 6 日目午前の投与前

<u>ソホスブビル及び GS-331007 の分析</u>

第 1 群，コホート 1：

- 第 2 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 2 期 7 日目：投与前及び投与後 72 時間まで
- 第 2 期 6 日目午前の投与前

第 1 群，コホート 2：

- 第 1 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 1 期 7 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
- 第 2 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 2 期 7 日目：投与前及び投与後 72 時間まで
- 第 1 及び 2 期 6 日目午前の投与前

GLE 及び PIB の血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定された。GLE 及び PIB の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.204 ng/mL であった。

ソホスブビル及び GS-331007 の血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定された。ソホスブビル及び GS-331007 の LLOQ はそれぞれ 5 ng/mL 及び 10 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：32 名，組入れ被験者数：16 名，試験完了被験者数：16 名，安全性評価被験者数：16 名，薬物動態評価被験者数：16 名

本試験に組入れた被験者 16 名の平均年齢は 37.1 歳（範囲 25–52 歳），平均体重は 74.7 kg（範囲 50–93 kg），平均身長は 170 cm（範囲 154–187 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男性及び女性であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づきおおむね良好な健康状態と診断された。女性は閉経後 2 年を経過したか不妊手術を受けた者，妊娠中又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE	PIB	ソホスブビル（ソバルディ™）
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量	100 mg	40 mg	400 mg
投与方法	経口	経口	経口
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：

連続 14 日間治験薬を投与した。

評価基準：

薬物動態：

GLE，PIB，ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて算出した。これらのパラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，T_{max}），投与後 24 時間の血漿中濃度（以下「C_{24}」），投与 0 時間から 24 時間の血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC_{0-24}」），用量で標準化した C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{24} が含まれる。さらに，第 2 期 7 日目では，見かけの終末相消失速度定数（β）及び終末消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体所見，ECG 及び臨床検査の結果に基づき，安全性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

GLE 及び PIB に対するソホスブビルの影響を評価するために，GLE 及び PIB の C_{max}，AUC 及び C_{24} について，コホート 1 の第 2 期 7 日目及び第 1 期 7 日目のデータを用いて反復測定解析を実施した。

ソホスブビル及び GS-331007 に対する GLE 及び PIB の影響を評価するために，ソホスブビルの C_{max} 及び AUC，GS-331007 の C_{max}，AUC 及び C_{24} について，コホート 2 の第 1 期 7 日目及び第 2 期 7 日目のデータを用いて反復測定解析を実施した。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，治験薬投与開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）を示した被験者の数及び百分率を各群の各コホート内で試験期間区分ごとに分類し，主要な器官別大分類（SOC）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサイン測定値については，「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

定常状態での GLE 及び PIB に対するソホスブビルの影響を，コホート 1 の第 1 期 / 7 日目に対する第 2 期 / 7 日目の GLE 及び PIB の曝露量を比較することにより評価した。

			中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	群 / コホート	薬物動態パラメータ	P2/D7	P1/D7	点推定値	90%信頼区間
GLE	1/1	C_{max} (ng/mL)	3230	3300	0.98	0.75–1.29
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	10500	10600	0.99	0.80–1.24
		C_{24} (ng/mL)	5.16	4.65	1.11	0.83–1.49
PIB	1/1	C_{max} (ng/mL)	235	238	0.99	0.82–1.20
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	1860	1790	1.04	0.89–1.22
		C_{24} (ng/mL)	28.1	24.3	1.16	1.00–1.35

第 1 群 / コホート 1：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD × 7 日間（第 1 期，1–7 日目）。GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD +ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間（第 2 期，1–7 日目）

a. 第 2 期 / 7 日目：第 1 期 / 7 日目

定常状態でのソホスブビル及び GS-331007 に対する GLE 及び PIB の影響を，コホート 2 の第 1 期 / 7 日目に対する第 2 期 / 7 日目のソホスブビル及び GS-331007 の曝露量を比較することにより評価した。

			中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	群 / コホート	薬物動態パラメータ	P2/D7	P1/D7	点推定値	90%信頼区間
ソホスブビル	1/2	C_{max} (ng/mL)	1750	1050	1.66	1.23–2.22
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	3170	1410	2.25	1.86–2.72
GS-331007	1/2	C_{max} (ng/mL)	1260	1470	0.85	0.76– 0.96
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15600	12900	1.21	1.13– 1.29
		C_{24} (ng/mL)	438	237	1.85	1.67– 2.04

第 1 群 / コホート 2：ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間（第 1 期，1–7 日目）。GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD +ソホスブビル 400 mg QD × 7 日間（第 2 期，1–7 日目）

a. 第 2 期 / 7 日目：第 1 期 / 7 日目

安全性の結果：

検討した治験薬の投与方法では，被験者の忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，臨床検査値及び ECG の測定値は試験を通して認められなかった。死亡，重篤な有害事象又は有害事象による投与中止は，本試験では報告されなかった。被験者が GLE 及び PIB の単独投与又はソホスブビルとの併用投与のどちらを受けたかに関わらず，ソホスブビルの併用投与時の DAA の忍容性は類似していた。新たな安全性上の問題は本試験では特定されなかった。

結論：

DAA（GLE 400 mg QD 及び PIB 120 mg QD）をソホスブビル 400 mg QD と併用投与した場合，DAA の単独投与と比較して，GLE 及び PIB の定常状態の曝露量はごくわずかに影響を受けた（中心値で 16%以下の変化）。

ソホスブビル 400 mg QD を DAA（GLE 400 mg QD 及び PIB 120 mg QD）と併用投与した場合，ソホスブビル単独投与と比較して，ソホスブビルの C_{max} 及び AUC_{0-24} の中心値はそれぞれ 66%及び 125%増加した。しかしながら，ソホスブビル QD を GLE QD 及び PIB QD と併用投与中，ソホスブビル単独投与と比較して，GS-331007 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はごくわずかに影響を受け（中心値で 21%以下の変化），C_{24} の中心値は 85%増加した。

GLE 及び PIB の組合せはソホスブビルの併用投与の有無にかかわらず，被験者の忍容性は試験期間を通して良好であり，新たな安全性上の徴候は確認されなかった。

M[redacted]-543 試験

治験の標題： Placebo- and Active-Controlled Crossover Study of the Potential for Cardiac Repolarization Effects Following Single-Dose Combination Administration of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Volunteers	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 本試験の目的は，健康成人被験者を対象としたグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の併用投与後の QTc 間隔延長の可能性を評価することであった。実薬対照であるモキシフロキサシンは，QTc 間隔延長を検出するための分析感度の確認として使用した。	
方法： 単回投与，単盲検，非絶食，プラセボ及び実薬対照試験は，4 期，無作為化，クロスオーバーデザインに従って実施した。 投与 X（レジメン B）：GLE 及び PIB のプラセボ（それぞれ 6 錠）を 1 日目に投与した（対照）。 投与 Y（レジメン C）：GLE 400 mg（4 × 100 mg 錠 + GLE のプラセボ 2 錠）及び PIB 120 mg（3 × 40 mg 錠 + PIB のプラセボ 3 錠）を 1 日目に投与した。 投与 Z（レジメン A）：GLE 600 mg（6 × 100 mg 錠）及び PIB 240 mg（6 × 40 mg 錠）を 1 日目に投与した（治療用量超過用量）。 レジメン D：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を 1 日目に投与した（実薬対照）。 一連の薬物動態用血液試料は投与 X，Y 及び Z については GLE 及び PIB 投与後，及びレジメン D についてはモキシフロキサシン投与後 72 時間採取した。一連の心電図（以下「ECG」）は，各投与の 1 日目及び−1 日目に測定した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：48 名，組入れ被験者数：48 名，試験完了被験者数：47 名，安全性評価被験者数：48 名，薬物動態評価被験者数：48 名，薬力学評価被験者数：48 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性被験者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；GLE のプラセボ錠；PIB のプラセボ錠；モキシフロキサシン 400 mg 錠 治験薬は，すべて経口投与された。 投与期間： 各投与間に 10 日間の休薬期間をおき，治験薬を 4 回単回投与した。	

評価基準：

薬物動態：

実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」），0 時間から無限大までの AUC（AUC_{inf}），見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_β/F）

薬力学：

ECG：RR 間隔，心拍数（60 秒を RR 間隔で割った値），QT 間隔及び Fridericia 補正式を用いた QTc（以下「QTcF」），QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインで補正した薬物－プラセボ差（以下「ΔΔQTcF」）

安全性：

バイタルサイン，身体所見，ECG，臨床検査及び有害事象

統計手法：

薬物動態：

GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg の投与レジメンからのデータを利用し，GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC の自然対数について線形混合効果解析を行った。GLE 600 mg + PIB 240 mg の投与レジメンの GLE 400 mg + PIB 120 mg 投与レジメンに対する相対曝露量は，C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から 90%信頼区間と共に算出した。

薬力学：

陽性対照及び直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）の QT 間隔延長作用の評価において，ECG 間隔変数データの解析のために線形混合効果モデルを用いた。

混合効果モデル解析のフレームワーク内で，試験 1 日目の投与 2，3，4，5 及び 6 時間後について，モキシフロキサシンとプラセボ間に差がないとする仮説をモキシフロキサシンの平均値が大きいとする別の仮説に対して有意水準を 0.01 として検定した。

頻度表をレジメンごとに分類し，試験 1 日目の QT/QTc，PR 及び QRS 間隔の最大観察値のカテゴリーについて提示した。同様に，ベースラインからの 1 日目の時間を一致させた最大変化量についても頻度表を提示した。

各 ECG データの採取時点ごと（3 連続の各測定を含む）の T 波及び U 波について形態学的評価を行い，シフトテーブルに要約した。

曝露量–反応解析は，2 つの異なるモデルを用いて血漿中 DAA 濃度と ΔΔQTcF の間の関係を定量化するために行った。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

治療用量超過用量の GLE 600 mg + PIB 240 mg の投与後，GLE 及び PIB の曝露量は，GLE 400 mg + PIB 120 mg の投与で観察された曝露量のそれぞれ 3.6–3.9 倍及び 1.8–2.1 倍であった。GLE 400 mg + PIB 120 mg レジメンは，健康被験者及び HCV 感染被験者における治療曝露量範囲を適切にカバーした。GLE 600 mg + PIB 240 mg の治療用量超過用量レジメンは，治療レジメンである GLE 300 mg + PIB 120 mg を併用薬との薬物間相互作用（以下「DDI」）及び特別の集団で使用したときに得られる可能性のある曝露量範囲を適切にカバーした。

薬力学の結果：

GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg は，医薬品規制調和会議（以下「ICH」）E14 ガイドラインに従った QT 間隔延長の閾値を満たさなかった。GLE 600 mg + PIB 240 mg の平均最高 ΔΔQTcF は，3.1 ms で，95%信頼区間の上限は 5.1 ms（< 10 ms）であった。GLE 400 mg + PIB 120 mg の平均最高 ΔΔQTcF は，2.9 ms で，95%信頼区間の上限は 4.9 ms（< 10 ms）であった。線形混合効果モデルを用いたところ，GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg の用量では，GLE 及び PIB の併用投与による ΔΔQTcF への統計学的に有意な濃度依存的な影響は認められなかった。モキシフロキサシン投与により，ベースラインで補正した QTcF における最高値の平均増加は> 10 ms で，すべての予め特定した時点においてプラセボとの統計学的有意差が認められ（$p < 0.001$），QTc 間隔延長を検出できる試験感度が確認された。本試験におけるすべてのレジメンにおいて，QTcF のベースラインからの変化が 30 ms を超えた被験者は認められなかった。いずれの投与においても，未補正の QT 又は QTcF 間隔の絶対値が 450 ms を超えた被験者はいなかった。試験データの解釈に影響を与えるか又は被験者の安全性にその他の懸念となる T 波及び U 波の形態学的異常又に一定のパターンは認められなかった。

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

結論：

GLE 400 mg + PIB 120 mg レジメンは，健康被験者及び HCV 感染被験者における治療曝露量範囲を適切にカバーした。GLE 600 mg + PIB 240 mg の治療用量超過用量レジメンは，治療レジメンである GLE 300 mg + PIB 120 mg を併用薬との DDI 及び特別の集団で使用したときに得られる可能性のある曝露量範囲を適切にカバーした。

GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg は，ICH E14 ガイドラインに従った QT 間隔延長の閾値を満たさなかった。GLE 600 mg + PIB 240 mg の平均最高 ΔΔQTcF は，3.1 ms で，95%信頼区間の上限は 5.1 ms（< 10 ms）であった。GLE 400 mg + PIB 120 mg の平均最高 ΔΔQTcF は，2.9 ms で，95%信頼区間の上限は 4.9 ms（< 10 ms）であった。線形混合効果モデルを用いたところ，ΔΔQTcF への統計学的に有意な濃度依存的な影響は認められなかった。モキシフロキサシン投与により，ベースラインで補正した QTcF における最高値の平均増加は> 10 ms で，すべての予め特定した時点においてプラセボとの統計学的有意差が認められ（$p < 0.001$），QTc 間隔延長を検出できる試験感度が確認された。

M15-594 試験

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-1)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：62 施設（日本）	
公表文献：該当せず。	
治験期間： 治験開始日：2016 年 2 月 22 日 治験終了日（投与終了後 12 週時解析）：2016 年 11 月 14 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は以下を評価することであった。

- C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）1 に感染した非肝硬変の日本人成人患者における，オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）の 12 週間投与と比較した場合のグレカプレビル（以下「GLE」） / ピブレンタスビル（以下「PIB」）の 8 週間併用投与の安全性。
- Y93H 変異のない HCV GT1 に感染した非肝硬変の日本人成人患者における，OBV/PTV/r の 12 週間投与と比較した場合の GLE/PIB の 8 週間併用投与の有効性。

副次的な目的は以下を評価することであった。

- HCV GT1 に感染した非肝硬変の日本人成人患者に GLE/PIB を併用投与したときの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を達成した被験者の割合。
- サブスタディ 2 の各部分集団（HCV GT1 に感染した肝硬変の被験者，HCV GT2 に感染した肝硬変の被験者，直接作用型抗ウイルス薬［以下「DAA」］既治療の被験者，HCV GT3，4，5 又は 6 に感染した被験者及び重度の腎機能障害被験者）において SVR12 を達成した被験者の割合。
- 投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合。
- 後観察期中に再燃が認められた被験者の割合。

その他の目的は，これらの治療レジメンでの薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は，DAA 未治療及び既治療の HCV に感染した日本人成人患者に GLE/PIB（300 mg/120 mg）配合錠 1 日 1 回を投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 III 相，多施設共同試験であった。本試験は，並行して組入れを行う 2 つのサブスタディで構成された。

サブスタディ 1 は，無作為化，非盲検，実薬対照試験であり，HCV 未治療又はインターフェロン（以下「IFN」）既治療（DAA 未治療）の HCV GT1 に感染した非肝硬変の患者を組入れた。無作為化に先立ち，適格被験者の検査を行い，Y93H 変異の有無を確認した。検査で Y93H 変異が陰性であった被験者を投与群 A 又は投与群 B に 2：1 の割合で無作為に割付けた。IFN による前治療（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA 量（600 万 IU/mL 未満又は以上）により層別因子とし，無作為化した。HCV 検査で Y93H 変異が陽性であった被験者はすべて投与群 A に割付けた。投与群 A のすべての被験者に GLE/PIB 1 日 1 回を 8 週間投与し，投与群 B の被験者に OBV/PTV/r 1 日 1 回を 12 週間投与した。

サブスタディ 2 は，非無作為化，非盲検試験であり，特定の集団の HCV 感染患者を組入れた。HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者，HCV GT3，4，5 又は 6 に感染した被験者（代償性肝硬変あり又は肝硬変なし），DAA による前治療不成功の HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者（代償性肝硬変あり又は肝硬変なし）及び重度の腎機能障害を有する代償性肝硬変の HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者を投与群 C に割付

け，GLE/PIB（300 mg/120 mg）1 日 1 回を 12 週間投与した。重度の腎機能障害を有する非肝硬変の HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者を投与群 D に割付け，GLE/PIB（300 mg/120 mg）1 日 1 回を 8 週間投与した。

本試験は以下の投与期と後観察期で構成された。

投与期：サブスタディ 1 に組入れた被験者に GLE/PIB の 8 週間投与又は OBV/PTV/r の 12 週間投与を行った。サブスタディ 2 に組入れた被験者に GLE/PIB の 8 週間投与又は 12 週間投与を行った。

後観察期：投与期を完了し，投与中のウイルス学的治療不成功又は投与期の中止に至った被験者に対し治験薬の投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性及び HCV RNA 量を観察し，有効性とウイルス耐性に関連する変異の発現及び持続を評価した。

被験者数 （計画時と解析時） ：

計画時：倫理面を考慮し，科学的及び規制上の目的を満たすために 245 例の被験者を組入れるデザインとした。

解析時：62 施設で合計 295 例の被験者を本試験に組入れた。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- 18 歳以上の日本人男性又は女性。
- 女性の場合は，閉経後 2 年以上経過している患者，不妊手術を受けた患者若しくはパートナーが精管切除術を受けた患者，又は妊娠の可能性があり，男性パートナーと性交渉がある患者は，有効な避妊法の 1 種類以上をスクリーニングの時点で実施していると共に，スクリーニング時から治験薬の投与終了後 30 日まで有効な避妊法の 1 種類を実施することに合意した患者。男性の場合は，不妊手術を受けた患者，又は妊娠の可能性のある女性パートナーと性交渉がある場合は，スクリーニング時から治験薬の投与終了後 30 日まで有効な避妊法の 1 種類を実施することに合意した患者。
- スクリーニング時に 1 つの HCV ジェノタイプの感染が確認され，抗 HCV 抗体が陽性であり，かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった C 型慢性肝炎患者。
- HCV DAA 未治療の患者（DAA の既承認薬及び治験薬の投与を一度も受けたことがない患者）。HCV DAA 既治療の患者（HCV DAA の既承認薬による治療を日本国内で受けたことがある患者）。HCV DAA 及び / 又は IFN による前治療は，スクリーニングの 2 ヵ月前までに終了していなければならないこととした。

非肝硬変の患者は以下の基準も満たさなければならないこととした。

- スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間中に肝生検の結果から肝硬変がないことが確認されている患者（例えば，Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis [METAVIR]，Batts-Ludwig，Knodell，International Association for the Study of Liver [IASL]，Scheuer，新犬山分類若しくは Laennec の線維化のスコアが 3 以下，又は Ishak の線維化のスコアが 4 以下）。
- スクリーニング前 6 ヵ月以内又はスクリーニング期間中のフィブロスキャン®のスコアが 12.5 kPa 未満の患者。
- スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.72 以下で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / 血小板比（以下「APRI」）が 2 以下の患者。
- スクリーニング時の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がマイナス（0 未満）の患者。

代償性肝硬変の患者は以下の基準も満たさなければならないこととした。

- スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間中に肝生検の結果から肝硬変があることが確認されている患者（例えば，METAVIR，Batts-Ludwig，Knodell，IASL，Scheuer 若しくは新犬山分類の線維化のスコアが 3 を上回る（3–4 及び 3/4 を含む），Laennec の線維化のスコアが 3 を上回る，又は Ishak の線維化のスコアが 4 を上回る）。
- スクリーニング前 6 ヵ月以内又はスクリーニング期間中のフィブロスキャン®のスコアが 14.6 kPa 以上の患者。
- スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.73 以上で，APRI が 2 を上回る患者。

- スクリーニング時の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がプラス（0 を上回る）の患者。
- 代償性肝硬変の患者は，スクリーニング前 3 ヵ月以内又はスクリーニング期間中に超音波検査，コンピュータ断層撮影（CT）検査，磁気共鳴映像法（MRI）にて肝細胞癌がないことが確認されていなければならないこととした。

重度の腎機能障害患者は以下の基準も満たさなければならないこととした。

- 推算糸球体濾過量（以下「eGFR」）が 30 mL/分/1.73 m^2 未満である重度の腎機能障害を有する患者。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- B 型肝炎ウイルス又は抗ヒト免疫不全症ウイルスの複合感染患者。
- 治験薬の初回投与前 2 週間以内又は半減期（分かる場合）の 10 倍の期間に（どちらか長い方）併用禁忌薬又はサプリメントを使用した患者。
- C 型慢性肝炎感染以外に肝疾患の原因がある患者。以下の原因を例示するがこれらに限らない：
  - HCV 感染に合併又は随伴するものではなく，肝疾患の主な原因と考えられるヘモクロマトーシス，α1 アンチトリプシン欠損症，ウィルソン病，自己免疫性肝炎，アルコール性肝疾患又は脂肪性肝炎。
- 現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められる患者又は非代償性肝疾患の病歴を示す所見（腹水［身体所見で判明した場合］，肝性脳症又は静脈瘤出血等）が認められる患者。
- 次のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者：
  - eGFR：30 mL/分/1.73 m^2 未満（サブスタディ 2 の腎機能障害患者を除く）。
  - アルブミン：非肝硬変の患者は基準値下限（LLN）未満，代償性肝硬変の患者は 2.8 g/dL 未満。
  - 国際標準化比：非肝硬変の患者は 1.2 以上，代償性肝硬変の患者は 1.8 以上
  - ヘモグロビン：10 g/dL 未満。
  - 血小板数：非肝硬変の患者は 90000/mm^3 未満，代償性肝硬変の患者は 50000/mm^3 未満。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Information
GLE/ PIB	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/ 40 mg	[redacted]

投与期間：GLE/PIB（300/120 mg）を 8 週間若しくは 12 週間投与，又は OBV/PTV/r を 12 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Information
ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	AbbVie	Oral	Tablet	12.5 mg/ 75 mg/ 50 mg	[redacted]

評価基準：

有効性：

投与1日から投与終了後24週間までの各時点で，IU/mL単位の血漿中HCV RNA量によりウイルス学的反応を評価した。

主要評価項目はSVR12（HCV RNA量が治験薬の実際の最終投与日から12週間後に定量下限未満）とした。

副次評価項目は投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃とした。

ウイルス学的耐性：

GLE/PIBを投与したすべての被験者について，ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。

GLE/PIBを投与したがSVR12を達成せず，ベースライン後のサンプルでHCV RNA量が1000 IU/mL以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

- ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較
- ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較
- ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性

安全性：

試験期間中に次の安全性評価を実施した：有害事象（高頻度の有害事象，重篤な有害事象，投与中止及び死亡に至った有害事象を含む），バイタルサイン，身体的所見及び臨床検査値の変化の評価。

薬物動態：

GLE，PIB，OBV，PTV，リトナビル及びそれぞれの可能な代謝物の各血漿中濃度を一覧表にして要約した。

薬理遺伝学：

各被験者のインターロイキン28B遺伝子型を決定し，治験薬への被験者の反応に寄与する因子として解析した。

生活の質（QOL）：

次の患者報告アウトカム（以下「PRO」）を評価した：EuroQol 5項目3段階健康状態評価尺度（以下「EQ-5D-3L」），視覚的アナログ尺度（以下「VAS」）及び疲労強度尺度（以下「FSS」）。

統計手法：

すべての解析は，別途規定されていない限り治験薬を1回以上投与したすべての無作為化された被験者を用いて実施した。治験総括報告書に提示した主要解析は，すべての被験者が投与終了後12週の来院を完了したか，本試験を中止した後に実施した。持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）の評価項目（HCV RNA量）及びPRO質問票の解析を除き，有効性及び安全性の解析においてデータの補完は行わなかった。

有効性：

[redacted]社の[redacted]又は[redacted]を用いて，中央検査機関が回収した各サンプルの血漿中HCV RNA量を測定した。以下に記載した主要評価項目及び副次評価項目の解析に加え，事前に定めた被験者集団を用いて有効性の感度解析及び部分集団解析を実施した。

主要評価項目：

サブスタディ1の主要有効性解析はスクリーニング時にY93H変異がないHCV感染被験者のITTサブセットで行い，この集団をITT-PS集団とした。
サブスタディ1における主要評価項目について，8週間投与（投与群A）の12週間投与（投与群B）に対するSVR12率の非劣性を示すために，各投与群においてSVR12を達成した被験者の割合を算出し，二項分布の正規近似を用いてSVR12率の差（投与群A－投与群B）の両側95%信頼区間を算出した。SVR12の算出にはITT-PS集団のすべての被験者を含めた。この差の信頼区間の下限が非劣性マージンの−10%を上回った場合，8週間投与（GLE/PIB）は12週間投与（OBV/PTV/r）に対し非劣性であるとした。

副次評価項目：
投与群AにおいてSVR12を達成したITT集団の被験者の割合，サブスタディ2の各部分集団においてSVR12を達成した被験者の割合，投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を，適用可能な場合は二項分布の正規近似又はWilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間と共に要約した。

患者報告アウトカム：
FSS合計スコア，EQ-5D-3L健康指標スコア及びVASスコアについて，ベースラインからベースライン後の該当する各測定時点までの平均変化量，並びにベースラインから各測定時点までの投与群別の変化量を記述統計量で要約した。以上の各スコアについて，ベースラインから最終投与時まで及びベースラインから投与終了後12週までの平均変化量を，投与群を固定効果，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を使用して投与群間で比較した。

ウイルス学的耐性：
ベースライン時に被験者から取得した全サンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析を行った。
1）次世代シーケンス（以下「NGS」）により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異をサブタイプごとの適切な標準プロトタイプ配列と比較し，変異の認められる被験者の割合を算出した。
2）ベースライン時に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12率を比較した。ウイルス学的治療不成功に至った被験者について，ベースライン後の評価時点でNGSにより確認された変異をそれぞれのベースライン時の配列及びサブタイプごとの標準プロトタイプ配列と比較した。

HCVジェノタイプ / サブタイプ：
正確なHCVのサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべてのHCV配列について系統樹解析を実施した。

安全性：
各投与群で有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後30日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類別及び基本語別に集計し，Fisherの直接確率法を用いて投与群間で比較した。有害事象が認められた被験者数は，重症度別及び治験薬との因果関係別にも集計した。特定のMedDRA基本語又は器官別大分類別に関して2件以上の有害事象が認められた被験者は，重症度評価で重症度が最も高い事象と，治験薬との関連性で最も関連性の強い事象を採用し，その基本語又は器官別大分類別について1回のみ計数した。
臨床検査値及びベースラインからの変化量は各来院時で投与群別に要約した。ベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を，投与群を因子とした分散分析（以下「ANOVA」）モデルの対比を用いて投与群間で比較した。臨床検査項目について，ベースライン後に変化が認められた被験者又は最高でグレード3以上の結果が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。各検査項目について，臨床検査値異常（毒性グレード別）が認められた被験者の割合を，Fisherの直接確率法を用いて比較した。
バイタルサインのベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を投与群別に記述統計量で要

約し，投与群を因子としたANOVAモデルの対比を用いて比較した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値について，あらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約し，Fisherの直接確率法を用いて比較した。

薬物動態：

GLE，PIB，OBV，PTV，リトナビル及びそれぞれの可能な代謝物（該当する場合）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者及び投与群ごとに表に示した。測定時点及び来院日別の要約統計量を算出した。

要約 / 結論

有効性：

サブスタディ1に組入れた被験者おいて，以下のとおり高いSVR12率が認められた。

- DAA未治療のHCV GT1に感染した非肝硬変の日本人被験者（非構造たん白質5A［以下「NS5A」］Y93H変異を持つ被験者23例を含む）にGLE/PIB（300 mg/120 mg）1日1回を8週間投与したところ，SVR12率は99.2%（128/129例）であった。
  - 投与群間差は–0.9%（95%信頼区間：–2.8%，0.9%，信頼区間の下限は非劣性マージンの–10%を上回った）であったことから，NS5A Y93H変異のない被験者におけるGLE/PIBの8週間投与（SVR12率：99.1%）のOBV/PTV/rの12週間投与（SVR12率：100%）に対する非劣性が示された。
  - NS5A Y93H変異を持つ被験者23例全例がGLE/PIBを8週間投与した後にSVR12を達成したことから，ベースライン時のY93H変異の存在による治療転帰への影響はみられなかった。
  - GLE/PIBを8週間投与した被験者ではウイルス学的治療不成功は認められなかった。

サブスタディ2に組入れたすべての特定の部分集団においても以下のとおり高いSVR12率が認められた。

- DAA未治療のHCV GT1（38例）又はGT2（18例）に感染した代償性肝硬変の被験者にGLE/PIBを12週間投与したところ，SVR12率は100%であった。
- DAAによる前治療不成功の被験者にGLE/PIBを12週間投与したところ，SVR12率は93.9%（31/33例）であった。
- NS5A阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤（以下「PI」）既治療の被験者では，SVR12率は93.3%（28/30例）であった。
- ペグインターフェロン / リバビリン既治療又は未治療のHCV GT3に感染した代償性肝硬変又は非肝硬変の被験者にGLE/PIBを12週間投与したところ，SVR12率は83.3%（10/12例）であった。
- 重度の腎機能障害を有するHCV GT1又はGT2に感染した被験者では，GLE/PIBを8週間（非肝硬変の被験者10例）又は12週間（代償性肝硬変の被験者2例）投与したところ，SVR12率は100%であった。

ウイルス学的耐性：

被験者288例のNS3/4A及び / 又はNS5A配列の系統樹解析の結果，HCVの各サブタイプの感染被験者数は，GT1a 4例，GT1b 246例（投与群Bの50例を含む），GT2a 14例，GT2b 12例，GT3a 7例，GT3b 4例及びGT3k 1例であった。

ベースライン時に変異が認められた被験者の割合は2%及び15%の検出閾値で同程度であった。検出閾値15%で，投与群A，投与群C及び投与群DのDAA未治療のHCV GT1bに感染した被験者では，NS3のD168E変異が1.2%（2/162例），NS5AのL31M変異が3.7%（6/161例）及びY93H変異が18.0%（29/161例）が認められ，これらのうち，1例にNS5AのL31M + Y93Hの多重変異が認められた。投与群CのDAA既治療のHCV GT1bに感染した被験者では，NS3のD168E/T/Vが48.4%（15/31例），NS5AのL31F/I/M/Vが81.3%（26/32例）及びY93Hが59.4%（19/32例）に認められた。これらの被験者のうち，NS3のD168E/T/Vが認められた13例には，NS5AのL31F/I/M/V又はY93Hに多重変異が認められ，19例にNS5AのL31F/I/M/V + Y93Hが認めら

れた。
DAA 未治療の被験者では，ウイルス学的治療不成功は HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者では認められず，HCV GT3 に感染した被験者では 2 例に認められた。本試験では，GT3 に感染した被験者数が少なく（N = 12），サブタイプの種類が多かったため，ベースライン時の変異による治療転帰への影響は特定できなかった。DAA 既治療の被験者では，投与群 C の PI + NS5A 阻害剤既治療の HCV GT1b に感染した被験者 2 例がウイルス学的治療不成功であった。ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A の変異（NS3 の 168 位又は NS5A の 31 位又は 93 位のアミノ酸変異を含む）は，SVR12 に影響しなかった。ウイルス学的治療不成功となった DAA 既治療の GT1b に感染した被験者 2 例はいずれもベースライン時に NS5A の P32 欠損が認められた。P32 欠損は PIB に対する高レベルの耐性に関与するとされており，これらの 2 例の被験者はアスナプレビル及びダクラタスビルを含む前治療を受けていた。P32 欠損は，ダクラタスビルを含む前治療を受けた患者で投与後にまれに認められる変異であった。
ウイルス学的治療不成功となった NS5A 阻害剤及び PI 既治療の GT1b に感染した被験者では，NS3 の A156D/V 変異が 2 例中 1 例に発現し（当該被験者は，D168V 変異もベースライン時及びベースライン後に認められた），NS5A の P32L/P32 欠損及び L31F/P32 欠損が各 1 例にベースライン時及びベースライン後に認められた。ウイルス学的治療不成功となった HCV GT3 に感染した被験者では，NS5A の L28F 及び / 又は Y93H 変異が発現し（1 例では NS5A の G92E 及び V31M の多重変異がベースライン時及びベースライン後に認められた），NS3 については解析に用いる配列が得られなかった。

薬物動態：
GLE 及び PIB の血漿中濃度は，HCV の前治療や重度の腎機能障害の有無にかかわらず，8 週間投与と 12 週間投与で同程度であった。GLE の血漿中濃度は HCV に感染した代償性肝硬変の被験者で非肝硬変の被験者より高く，PIB の血漿中濃度は非肝硬変の被験者と代償性肝硬変の被験者で同程度であった。

安全性：

- 固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を非肝硬変，代償性肝硬変及び重度の腎機能障害（透析中の被験者を含む）を有する被験者を含む日本人被験者に 8 週間又は 12 週間投与したところ，忍容性は良好であった。
- DAA 未治療の HCV GT1 に感染した日本人被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与したときの安全性プロファイルは，OBV/PTV/r 1 日 1 回を 12 週間投与したときと同様であった。
- 全体として，GLE/PIB を投与した被験者で最も多く発現した（5%以上）有害事象は，鼻咽頭炎，そう痒症及び頭痛であった。
- 有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった。
- GLE/PIB を投与した被験者の 5%以上に報告された治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はそう痒症であり，ほとんどの事象が軽度であった。
- 代償性肝硬変の被験者又は重度の腎機能障害を有する被験者において，GLE/PIB に関連する安全性上の特別な懸念は認められなかった。
- GLE/PIB の全般的な安全性プロファイルは，肝硬変の被験者と非肝硬変の被験者で同様であった。
- GLE/PIB の全般的な安全性プロファイルは，重度の腎機能障害のある被験者とない被験者で同様であった。
- GLE/PIB を投与した被験者では，治験薬との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は報告されず，投与中止の頻度はまれであった（1%未満）。
- 臨床検査値異常の顕著なパターンは認められなかった。
- 薬物性肝障害や肝代償不全と一致する症例は認められなかった。

• 本試験では死亡は報告されなかった。
結論： • 固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を DAA 未治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の日本人被験者に 8 週間投与したところ，ベースライン時の NS3 の変異及び NS5A（31 位及び 93 位の変異を含む）の変異の有無にかかわらず，高い有効性（SVR 率：99.2%）が認められた。GLE/PIB の 8 週間投与の OBV/PTV/r の 12 週間投与（100%）に対する非劣性が検証された。 • DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した肝硬変の被験者（100%），NS5A 阻害剤及び / 又は PI を含む DAA による前治療不成功の被験者（93.9%）及び HCV GT3 に感染した被験者（肝硬変の有無を問わない）（83.3%）に GLE/PIB を 12 週間投与したところ，高い有効性が認められた。更に，重度の腎機能障害を有する非肝硬変の被験者に 8 週間又は肝硬変の被験者に 12 週間投与したところ，SVR 率は 100%であった。 • 固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を HCV に感染した日本人被験者に 8 週間又は 12 週間投与したところ，忍容性は良好であり，良好な安全性プロファイルが示された。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はそう痒症のみであった。代償性肝硬変の被験者，非肝硬変の被験者又は重度の腎機能障害を有する被験者において，安全性上の特別な懸念は認められなかった。

表 1. 器官別大分類及び基本語別の有害事象（M15-594 試験，安全性解析対象集団–サブスタディ 1）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=129) n (%)	ARM B (N=52) n (%)	P-VALUE@
有害事象	74 (57.4)	35 (67.3)	
血液およびリンパ系障害	2 (1.6)	3 (5.8)	
貧血	1 (0.8)	2 (3.8)	
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	0	
好中球減少症	0	1 (1.9)	
心臓障害	3 (2.3)	2 (3.8)	
不整脈	0	1 (1.9)	
動悸	2 (1.6)	0	
心嚢液貯留	0	1 (1.9)	
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	
耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (3.8)	
メニエール病	0	1 (1.9)	
回転性めまい	2 (1.6)	1 (1.9)	
眼障害	6 (4.7)	2 (3.8)	
白内障	2 (1.6)	0	
結膜出血	1 (0.8)	0	
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	1 (1.9)	
角膜障害	1 (0.8)	0	
眼乾燥	1 (0.8)	1 (1.9)	
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	
胃腸障害	14 (10.9)	7 (13.5)	
腹部不快感	2 (1.6)	1 (1.9)	
上腹部痛	2 (1.6)	0	
便秘	3 (2.3)	1 (1.9)	
齲歯	2 (1.6)	1 (1.9)	
下痢	2 (1.6)	2 (3.8)	
十二指腸潰瘍	1 (0.8)	0	
胃潰瘍	1 (0.8)	0	
胃炎	0	1 (1.9)	
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0	
悪心	4 (3.1)	1 (1.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=129) n (%)	ARM B (N=52) n (%)	P-VALUE@
歯周病	1 (0.8)	0	
嘔吐	0	2 (3.8)	0.081
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	6 (11.5)	0.034*
胸部不快感	0	1 (1.9)	
倦怠感	3 (2.3)	0	
末梢性浮腫	1 (0.8)	2 (3.8)	
発熱	0	3 (5.8)	0.023*
肝胆道系障害	1 (0.8)	2 (3.8)	
急性胆管炎	0	1 (1.9)	
肝機能異常	1 (0.8)	0	
肝障害	0	1 (1.9)	
感染症および寄生虫症	28 (21.7)	13 (25.0)	
アデノイド咽頭炎	0	1 (1.9)	
気管支炎	2 (1.6)	0	
蜂巣炎	1 (0.8)	0	
膀胱炎	1 (0.8)	3 (5.8)	0.072
胃腸炎	0	1 (1.9)	
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	
歯肉炎	1 (0.8)	0	
麦粒腫	1 (0.8)	0	
鼻咽頭炎	20 (15.5)	7 (13.5)	
歯周炎	1 (0.8)	0	
歯髄炎	0	1 (1.9)	
上気道感染	2 (1.6)	1 (1.9)	
尿路感染	1 (0.8)	0	
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.7)	2 (3.8)	
節足動物咬傷	3 (2.3)	1 (1.9)	
挫傷	1 (0.8)	0	
熱中症	1 (0.8)	0	
靭帯捻挫	0	1 (1.9)	
刺創	1 (0.8)	0	
胸骨骨折	0	1 (1.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=129) n (%)	ARM B (N=52) n (%)	P-VALUE@
臨床検査	6 (4.7)	8 (15.4)	0.027*
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (1.9)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)	
血中ビリルビン増加	3 (2.3)	3 (5.8)	
肝酵素上昇	0	1 (1.9)	
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	1 (1.9)	
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.8)	0	
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.8)	0	
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (1.9)	
食欲減退	0	1 (1.9)	
高尿酸血症	1 (0.8)	0	
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4)	2 (3.8)	
関節痛	3 (2.3)	0	
背部痛	2 (1.6)	0	
筋骨格痛	1 (0.8)	0	
筋肉痛	1 (0.8)	1 (1.9)	
頚部痛	0	1 (1.9)	
神経系障害	9 (7.0)	7 (13.5)	
浮動性めまい	2 (1.6)	1 (1.9)	
味覚異常	0	1 (1.9)	
頭痛	6 (4.7)	5 (9.6)	
感覚鈍麻	0	1 (1.9)	
嗅覚減退	0	1 (1.9)	
肋間神経痛	1 (0.8)	0	
傾眠	0	1 (1.9)	
精神障害	1 (0.8)	0	
不眠症	1 (0.8)	0	
腎および尿路障害	2 (1.6)	0	
蛋白尿	1 (0.8)	0	
腎機能障害	1 (0.8)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=129) n (%)	ARM B (N=52) n (%)	P-VALUE@
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	2 (3.8)	
咳嗽	1 (0.8)	1 (1.9)	
口腔咽頭不快感	0	1 (1.9)	
上気道の炎症	1 (0.8)	0	
皮膚および皮下組織障害	16 (12.4)	9 (17.3)	
血管浮腫	0	1 (1.9)	
皮膚炎	1 (0.8)	0	
薬疹	1 (0.8)	0	
皮膚乾燥	1 (0.8)	0	
湿疹	1 (0.8)	1 (1.9)	
過角化	1 (0.8)	0	
そう痒症	8 (6.2)	5 (9.6)	
乾癬	1 (0.8)	0	
発疹	3 (2.3)	3 (5.8)	
血管障害	5 (3.9)	4 (7.7)	
高血圧	4 (3.1)	4 (7.7)	
低血圧	1 (0.8)	0	

ARM A: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 8 WEEKS.

ARM B: OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR FOR 12 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

相互参照：M15-594 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.1

表 2. 器官別大分類及び基本語別の有害事象（M15-594 試験，安全性解析対象集団–サブスタディ 2）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=103) n (%)	ARM D (N=10) n (%)	OVERALL (N=113) n (%)
有害事象	68 (66.0)	8 (80.0)	76 (67.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1 (10.0)	2 (1.8)
貧血	1 (1.0)	0	1 (0.9)
好酸球増加症	0	1 (10.0)	1 (0.9)
心臓障害	2 (1.9)	0	2 (1.8)
心房細動	2 (1.9)	0	2 (1.8)
眼障害	1 (1.0)	1 (10.0)	2 (1.8)
眼そう痒症	0	1 (10.0)	1 (0.9)
硝子体浮遊物	1 (1.0)	0	1 (0.9)
胃腸障害	14 (13.6)	2 (20.0)	16 (14.2)
腹部膨満	2 (1.9)	0	2 (1.8)
腹痛	2 (1.9)	0	2 (1.8)
便秘	2 (1.9)	0	2 (1.8)
下痢	3 (2.9)	0	3 (2.7)
口内乾燥	1 (1.0)	0	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	1 (0.9)
歯肉痛	0	1 (10.0)	1 (0.9)
悪心	0	1 (10.0)	1 (0.9)
歯周病	1 (1.0)	0	1 (0.9)
口内炎	3 (2.9)	0	3 (2.7)
歯痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)
食道静脈瘤	1 (1.0)	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (10.7)	2 (20.0)	13 (11.5)
疲労	3 (2.9)	1 (10.0)	4 (3.5)
倦怠感	6 (5.8)	0	6 (5.3)
浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.9)
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.9)
発熱	2 (1.9)	1 (10.0)	3 (2.7)
肝胆道系障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
肝硬変	1 (1.0)	0	1 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=103) n (%)	ARM D (N=10) n (%)	OVERALL (N=113) n (%)
感染症および寄生虫症	16 (15.5)	1 (10.0)	17 (15.0)
結膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
胃腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
歯肉炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
帯状疱疹	1 (1.0)	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	9 (8.7)	1 (10.0)	10 (8.8)
中耳炎	2 (1.9)	0	2 (1.8)
扁桃周囲炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
扁桃炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.8)	2 (20.0)	8 (7.1)
節足動物咬傷	0	1 (10.0)	1 (0.9)
挫傷	1 (1.0)	1 (10.0)	2 (1.8)
擦過傷	1 (1.0)	0	1 (0.9)
裂傷	1 (1.0)	0	1 (0.9)
処置による疼痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)
外傷性血腫	2 (1.9)	0	2 (1.8)
臨床検査	10 (9.7)	3 (30.0)	13 (11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
血中ビリルビン増加	4 (3.9)	0	4 (3.5)
血中コレステロール減少	1 (1.0)	0	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	2 (20.0)	2 (1.8)
血中マグネシウム増加	0	1 (10.0)	1 (0.9)
血中カリウム減少	0	1 (10.0)	1 (0.9)
血中尿酸増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
好酸球数増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	2 (1.9)	1 (10.0)	3 (2.7)
肝酵素上昇	1 (1.0)	0	1 (0.9)
尿中蛋白陽性	0	1 (10.0)	1 (0.9)
プロトロンビン時間延長	1 (1.0)	0	1 (0.9)
網状赤血球数増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1.0)	0	1 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=103) n (%)	ARM D (N=10) n (%)	OVERALL (N=113) n (%)
代謝および栄養障害	3 (2.9)	2 (20.0)	5 (4.4)
食欲減退	2 (1.9)	0	2 (1.8)
水分過負荷	0	1 (10.0)	1 (0.9)
高リン酸塩血症	1 (1.0)	0	1 (0.9)
高尿酸血症	0	1 (10.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.9)	3 (30.0)	7 (6.2)
関節痛	0	2 (20.0)	2 (1.8)
背部痛	1 (1.0)	1 (10.0)	2 (1.8)
筋膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
筋力低下	1 (1.0)	0	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	1 (0.9)
皮膚乳頭腫	1 (1.0)	0	1 (0.9)
神経系障害	11 (10.7)	1 (10.0)	12 (10.6)
頭部不快感	2 (1.9)	0	2 (1.8)
頭痛	7 (6.8)	1 (10.0)	8 (7.1)
片頭痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)
傾眠	2 (1.9)	0	2 (1.8)
精神障害	0	1 (10.0)	1 (0.9)
不眠症	0	1 (10.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	2 (1.9)	1 (10.0)	3 (2.7)
血尿	1 (1.0)	0	1 (0.9)
頻尿	1 (1.0)	0	1 (0.9)
腎障害	0	1 (10.0)	1 (0.9)
腎機能障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.8)	2 (20.0)	8 (7.1)
喘息	0	1 (10.0)	1 (0.9)
咳嗽	3 (2.9)	1 (10.0)	4 (3.5)
発声障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
鼻出血	1 (1.0)	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	2 (1.9)	0	2 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	25 (24.3)	2 (20.0)	27 (23.9)
脱毛症	1 (1.0)	0	1 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=103) n (%)	ARM D (N=10) n (%)	OVERALL (N=113) n (%)
薬疹	2 (1.9)	0	2 (1.8)
皮膚乾燥	1 (1.0)	0	1 (0.9)
紅斑	0	1 (10.0)	1 (0.9)
皮膚疼痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)
類天疱瘡	1 (1.0)	0	1 (0.9)
そう痒症	13 (12.6)	0	13 (11.5)
全身性そう痒症	2 (1.9)	0	2 (1.8)
発疹	6 (5.8)	1 (10.0)	7 (6.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.9)
湿疹のリバウンド	1 (1.0)	0	1 (0.9)
血管障害	4 (3.9)	1 (10.0)	5 (4.4)
高血圧	2 (1.9)	1 (10.0)	3 (2.7)
低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.9)
リンパ浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.9)

ARM C: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 12 WEEKS.

ARM D: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 8 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M15-594 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.2

表 3. 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（M15-594 試験，安全性解析対象集団–サブスタディ 1）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=129) n (%)	ARM B (N=52) n (%)	P-VALUE@
有害事象	30 (23.3)	14 (26.9)	
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	2 (3.8)	
貧血	1 (0.8)	1 (1.9)	
好中球減少症	0	1 (1.9)	
心臓障害	1 (0.8)	1 (1.9)	
動悸	1 (0.8)	0	
心嚢液貯留	0	1 (1.9)	
耳および迷路障害	1 (0.8)	1 (1.9)	
メニエール病	0	1 (1.9)	
回転性めまい	1 (0.8)	0	
胃腸障害	6 (4.7)	3 (5.8)	
腹部不快感	1 (0.8)	0	
上腹部痛	1 (0.8)	0	
便秘	2 (1.6)	1 (1.9)	
下痢	0	2 (3.8)	0.081
十二指腸潰瘍	1 (0.8)	0	
胃潰瘍	1 (0.8)	0	
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0	
悪心	2 (1.6)	1 (1.9)	
嘔吐	0	1 (1.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3)	4 (7.7)	
倦怠感	3 (2.3)	0	
末梢性浮腫	0	2 (3.8)	0.081
発熱	0	2 (3.8)	0.081
肝胆道系障害	1 (0.8)	2 (3.8)	
急性胆管炎	0	1 (1.9)	
肝機能異常	1 (0.8)	0	
肝障害	0	1 (1.9)	
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	0	
鼻咽頭炎	3 (2.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=129) n (%)	ARM B (N=52) n (%)	P-VALUE@
臨床検査	4 (3.1)	5 (9.6)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)	
血中ビリルビン増加	3 (2.3)	3 (5.8)	
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (1.9)	
食欲減退	0	1 (1.9)	
高尿酸血症	1 (0.8)	0	
神経系障害	4 (3.1)	2 (3.8)	
浮動性めまい	1 (0.8)	1 (1.9)	
味覚異常	0	1 (1.9)	
頭痛	3 (2.3)	1 (1.9)	
腎および尿路障害	2 (1.6)	0	
蛋白尿	1 (0.8)	0	
腎機能障害	1 (0.8)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	
上気道の炎症	1 (0.8)	0	
皮膚および皮下組織障害	9 (7.0)	2 (3.8)	
薬疹	1 (0.8)	0	
そう痒症	6 (4.7)	1 (1.9)	
発疹	2 (1.6)	1 (1.9)	
血管障害	2 (1.6)	2 (3.8)	
高血圧	1 (0.8)	2 (3.8)	
低血圧	1 (0.8)	0	

ARM A: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 8 WEEKS.

ARM B: OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR FOR 12 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

相互参照：M15-594 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.1

表 4. 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（M15-594 試験，安全性解析対象集団–サブスタディ 2）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=103) n (%)	ARM D (N=10) n (%)	OVERALL (N=113) n (%)
有害事象	30 (29.1)	4 (40.0)	34 (30.1)
心臓障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
心房細動	1 (1.0)	0	1 (0.9)
眼障害	0	1 (10.0)	1 (0.9)
眼そう痒症	0	1 (10.0)	1 (0.9)
胃腸障害	3 (2.9)	1 (10.0)	4 (3.5)
腹部膨満	2 (1.9)	0	2 (1.8)
腹痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)
悪心	0	1 (10.0)	1 (0.9)
口内炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.9)	1 (10.0)	6 (5.3)
疲労	2 (1.9)	1 (10.0)	3 (2.7)
倦怠感	3 (2.9)	0	3 (2.7)
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (0.9)
臨床検査	8 (7.8)	1 (10.0)	9 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)
血中ビリルビン増加	4 (3.9)	0	4 (3.5)
ヘモグロビン減少	1 (1.0)	1 (10.0)	2 (1.8)
肝酵素上昇	1 (1.0)	0	1 (0.9)
尿中蛋白陽性	0	1 (10.0)	1 (0.9)
プロトロンビン時間延長	1 (1.0)	0	1 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1.0)	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
食欲減退	1 (1.0)	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0	2 (1.8)
筋力低下	1 (1.0)	0	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=103) n (%)	ARM D (N=10) n (%)	OVERALL (N=113) n (%)
神経系障害	6 (5.8)	1 (10.0)	7 (6.2)
頭痛	6 (5.8)	1 (10.0)	7 (6.2)
傾眠	1 (1.0)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
腎機能障害	1 (1.0)	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	12 (11.7)	1 (10.0)	13 (11.5)
脱毛症	1 (1.0)	0	1 (0.9)
薬疹	2 (1.9)	0	2 (1.8)
紅斑	0	1 (10.0)	1 (0.9)
そう痒症	8 (7.8)	0	8 (7.1)
全身性そう痒症	1 (1.0)	0	1 (0.9)
発疹	2 (1.9)	0	2 (1.8)

ARM C: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 12 WEEKS.

ARM D: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 8 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

相互参照：M15-594 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.2

重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 15909

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
水分過負荷	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45617	15909	ARM D	5[redacted]歳	MALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FLUID OVERLOAD
Preferred term	水分過負荷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 42
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	44
Duration of AE	3 DAYS
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WEIGHT CONTROL BADNESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，既治療（再燃），非肝硬変の 5[redacted] 歳日本人男性であり，グレード 3 の重篤な有害事象の水分過負荷が認められた。飲酒歴（2 杯/日未満）及び喫煙歴（1 箱/日を 30 年間）があり，噛みタバコを使用していた。関連する病歴は肥満，高血圧，2 型糖尿病，糖尿病網膜症，胃潰瘍，胃食道逆流性疾患，末期腎不全（透析中）（20[redacted] 年以降），高尿酸血症，高リン酸塩血症及び水分過負荷（20[redacted] 年[redacted] 月）であった。

事象 1 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 D に無作為に割付けられた。投与 42 日目，夕方に咳嗽及び呼吸困難が認められた。投与 43 日目，胸部 X 線検査にて肺野の透過性低下が認められた。水分過負荷と診断され，入院した。入院時の体重は 95 kg（増加あり）であった。動脈血酸素飽和度は室内気吸入下で 88%（基準範囲：94%–98%）であった。治療として，ニカルジピン，ソリタ-T3 号が投与され，透析が行われた。投与 44 日目，治験薬の投与は中断されることなく水分過負荷は回復した。

被験者は退院した。透析後の目標体重は 88.0 kg とされた。投与 56 日目，治験薬の投与は終了した。

治験責任医師により水分過負荷は治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，本事象の別の原因として長期間の体重コントロールの不良が挙げられた。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，透析中の末期腎障害を有する被験者における水分の過剰摂取及びナトリウム貯留と関連している可能性が高いと判断した。

被験者番号 13905

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
靭帯捻挫	X	
胸骨骨折	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
103557	13905	ARM B	6[redacted]歳	FEMALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CERVICAL SPRAIN
Preferred term	靭帯捻挫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TRAFFIC INJURY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	STERNAL FRACTURE
Preferred term	胸骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	
AE Stopped Rx Day	102 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	95 DAYS
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TRAFFIC INJURY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，未治療，非肝硬変の 6[redacted] 歳日本人女性であり，グレード 3 の重篤な有害事象の靱帯捻挫及び胸骨骨折が報告された。喫煙歴はなく，飲酒歴があり（2 杯/日未満），関連する病歴はリウマチ性多発筋痛症候群，股関節脱臼及び橈骨遠位端骨折であった。

事象 1 及び 2 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 B に無作為に割付けられた。投与 8 日目，車の助手席に乗っていたときに車が道路沿いのコンクリートブロックに衝突した。嘔吐を伴う後頚部及び胸骨の疼痛が認められ，経過観察のために入院した。同日，全身のコンピュータ断層撮影（CT）検査にて胸骨の骨折が認められた。CT 検査報告書によると，脳血腫なし，頭蓋骨骨折なし，頚椎部に骨折又は脱臼なし，肺挫傷又は気胸なし，腹部実質臓器に損傷なし，腹水なし。疼痛に対するペンタゾシン及び嘔吐に対するメトクロプラミドの投与が開始された。投与 9 日目，頚部固定用のポリネックカラーが装着された。経口栄養及び経口薬の投与を再開することができた。投与 10 日目，退院した。投与 15 日目，治療としてインドメタシンが追加された。投与 84 日目，治験薬の投与が終了した。102 日目（投与終了後 18 日目），胸骨骨折は回復し，被験者によると疼痛は認められなくなった。186 日目（投与終了後 102 日目）時点で，靱帯捻挫は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者により靱帯捻挫及び胸骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，別の原因として交通事故が挙げられた。

被験者番号 16302

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
血管浮腫	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
65263	16302	ARM B	6[redacted]歳	FEMALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANGIOEDEMA
Preferred term	血管浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 102 (19 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	140 (57 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	39 DAYS
Severity	4
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CANDESARTAN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，未治療，非肝硬変の 6[redacted] 歳日本人女性であり，グレード 4 の重篤な有害事象の血管浮腫を発現した。喫煙歴はなく，飲酒歴があり（2 杯/日未満），関連する病歴は左室肥大，うつ病，緊張性頭痛及び便秘であった。

事象 1 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 B に無作為に割付けられた。投与 83 日目，治験薬の投与が終了した。102 日目（投与終了後 19 日目），夕食後に呼吸困難，そう痒感及び顔部浮腫の症状が認められた。全身性発疹は認められなかった。検査のため救急車で病院に搬送された。初期治療として，塩化ナトリウム及びヒドロコルチゾンが投与され，症状は軽減した。同日，退院した。翌日（103 日目，投与終了後 20 日目），被験者は実施医療機関を受診し，有害事象を治験責任医師に説明した。有害事象は治験責任医師により生命を脅かすものとして報告された。同日，アレルギー検査が実施され，結果はオオアワガエリ，ヒマラヤスギ及びカモガヤが陽性であった。

当初の生命を脅かす状態は徐々に回復し，本事象は 140 日目（投与終了後 57 日目）に完全に回復したと報告された。

治験責任医師により血管浮腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，他に考えられる本事象の原因としてカンデサルタンの投与が指摘された。治験依頼者は，血管浮腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，摂取した食物に対するアナフィラキシーと関連している可能性が高いと判断した。

被験者番号 10509

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
急性胆管炎	X	
便秘	X	
食欲減退	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45614	10509	ARM B	7[redacted]歳	FEMALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CHOLANGITIS
Preferred term	急性胆管炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	63 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	5 DAYS
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*	
Event Description	AGGRAVATION OF CONSTIPATION
Preferred term	便秘
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	
AE Stopped Rx Day	74 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 DAYS
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT *	
Event Description	ANOREXIA
Preferred term	食欲減退
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	
AE Stopped Rx Day	74 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 DAYS
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，既治療（再燃），非肝硬変の 7[redacted] 歳日本人女性であり，重篤な有害事象の食欲減退，便秘及び急性胆管炎を発現した。飲酒歴はなく，過去に喫煙歴（0.4 箱/日を 10 年間）があり，関連する病歴は便秘及び慢性胃炎であった。

事象 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 B に無作為に割付けられた。投与 11 日目，食欲減退（非重篤の有害事象）が認められた。投与 57 日目，食欲減退が引き続き認められ，体重が治験開始時の 61.5 kg から

57.2 kg に減少した。投与 59 日目，3 回嘔吐し，発熱があった。被験者は便秘と倦怠感を報告し，入院した。同日，治験薬を含むすべての経口薬の投与が中止された。静注用ブドウ糖及び塩化ナトリウム，アスファーゲン，セフトリアキソン，グルコース，シアノコバラミン，ピリドキシン，チアミン及びパントプラゾールが投与された。腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，便秘，脾弯曲部腫大及び胆嚢腫大が認められ，急性胆管炎と診断された。60 日目（投与終了後 1 日目），腹部超音波検査にて胆嚢腫大及び腹水が認められた。悪心の症状は軽減したが，疲労及び腹痛の報告があり，宿便が認められた。更に，非重篤の併発事象の心嚢液貯留が同日に報告され，心エコー検査の結果は次のとおりであった。駆出率 73.9%，心房への逆流（–）/ IV 三尖弁，石灰化（–），僧帽弁逆流（–） / IV 石灰化（–），可動性あり，三尖弁逆流（–）/ IV，肺高血圧症の所見（–），肺動脈弁逆流（–）。左室壁運動は同期不全様の運動がみられた。詳細な評価は困難であったが，明らかな壁運動異常（–）と判定された。各セグメントに収縮のタイミングにわずかなずれが認められた。左室後壁周辺に 8 mm の肺塞栓が認められ，右室の 6 mm の肺塞栓は中等度と判定された。C-反応性蛋白の値を以下の表に示す。61 日目（投与終了後 2 日目），経口補水の増加に伴って排便が再開した。63 日目（投与終了後 4 日目），胸腹部 CT 検査の結果，両側（葉間部を含む）に水分の貯留及び少量の心嚢水が認められ，顕著な病変は認められなかった。便秘の症状が認められ，脾弯曲部腫大が持続していたため，後に治療として酸化マグネシウムが追加された。急性胆管炎は 63 日目（投与終了後 4 日目）に回復した。64 日目（投与終了後 5 日目），味覚異常（非重篤事象）が報告された。グレード 3 の ALT，AST，総ビリルビン，並びに直接及び間接ビリルビンの増加が認められた。実施医療機関で実施された再検査にてトランスアミナーゼ上昇が確認された。処置は取られず，64 日目に認められた臨床検査値異常は有害事象として報告されなかった。65 日目（投与終了後 6 日目），すべての検査結果が正常化するか，基準範囲にごく近い値に回復した。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。66 日目（投与終了後 7 日目），排便が複数回認められた。70 日目（投与終了後 11 日目），心嚢液貯留及び味覚異常は回復した。74 日目（投与終了後 15 日目），退院した。便秘の悪化及び無食欲は回復した。

被験者が投与中であったことから，食欲減退，便秘及び急性胆管炎は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は，これらの事象はすべて治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，慢性的な便秘から食欲減退に至ったことにより，脱水と便秘の更なる悪化を来した可能性が高いと判断した。治験依頼者は，他に考えられる急性胆管炎の病因として，炎症（可能性）や胆石の持続による胆管の狭窄を挙げた。

関連する臨床検査データ：

太字の臨床検査値は基準範囲外を示す。

Treatment Day	ALT Reference Range: 6 – 32 U/L	AST Reference Range: 9 – 34 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 3 – 21 umol/L	Indirect Bilirubin Reference Range: 0 – 20.5 umol/L	Direct Bilirubin Reference Range: 1.7 – 6.8 umol/L
Day 1	31	32	10	8.6	3.4
Day 8	19	24	14	10.3	3.4
Day 15	21	23	9	5.1	3.4
Day 28	17	24	12	8.6	3.4
Day 57	**53**	**40**	15	10.3	5.1
Day 63 (Post-Treatment Day 4) Local Lab	24 (Local reference range: 0 – 30 U/L)	19 (Local reference range: 0 – 30 U/L)	8.5 (Local reference range: 3.4 – 20.5 umol/L)	Not provided	1.7 (Local reference range: 0 – 5.1 umol/L)
Day 64 (Post-Treatment Day 5)	**481**	**437**	**75**	**27.4**	**47.9**
Day 65 (Post-Treatment Day 6) Local Lab	**34** (Local reference range: 0 – 30 U/L)	25 (Local reference range: 0 – 30 U/L)	6.8 (Local reference range: 3.4 – 20.5 umol/L)	Not provided	1.7 (Local reference range: 0 – 5.1 umol/L)
Day 74 (Post-Treatment Day 15)	18	24	7	3.4	1.7
Day 85 (Post-Treatment Day 26)	29	31	10	6.8	3.4
Day 225 (Post-Treatment Day 166)	30	32	12	8.6	3.4

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: 0 – 0.3 mg/dL (Local Lab)
Day 59	**1.42**
Day 60 (Post-Treatment Day 1)	**7.22**
Day 61 (Post-Treatment Day 2)	**12.94**
Day 62 (Post-Treatment Day 3)	**7.96**
Day 63 (Post-Treatment Day 4)	**5.17**
Day 65 (Post-Treatment Day 6)	**5.27**
Day 67 (Post-Treatment Day 8)	**3.58**
Day 70 (Post-Treatment Day 11)	**0.74**
Day 73 (Post-Treatment Day 14)	0.24

M15-828 試験

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-2)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：56 施設（日本）	
公表文献：該当せず。	
治験期間： 治験開始日：2016 年 4 月 8 日 治験終了日：2016 年 12 月 28 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は以下を評価することであった。

- 直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）未治療の C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）2 に感染した非肝硬変の日本人成人患者における，ソホスブビル（以下「SOF」）＋リバビリン（以下「RBV」）の 12 週間投与と比較した場合のグレカプレビル（以下「GLE」）／ピブレンタスビル（以下「PIB」）の 8 週間併用投与の有効性（投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効［以下「SVR12」］）及び安全性。

副次的な目的は以下を評価することであった。

- HCV GT2 に感染した非肝硬変の日本人成人患者に GLE/PIB を併用投与したときの SVR12 を達成した被験者の割合。
- 投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合。
- 後観察期中に再燃が認められた被験者の割合。

その他の目的は，これらの治療レジメンでの薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は，HCV DAA 未治療の HCV に感染した日本人成人患者に GLE/PIB（300 mg/120 mg）配合錠 1 日 1 回を投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 III 相，多施設共同試験であった。本試験は，無作為化，非盲検，実薬対照試験であり，HCV DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の患者を組入れた。

DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者（RBV 併用又は非併用下のインターフェロン［以下「IFN」］既治療例を含む）を 2 つの投与群のいずれかに登録した（投与群 A：80 例，投与群 B：40 例）。

- 投与群 A：GLE/PIB 1 日 1 回を 8 週間投与
- 投与群 B：SOF 400 mg 1 日 1 回＋RBV（体重に基づき 600–1000 mg/日，1 日 2 回）を 12 週間投与

無作為化は IFN による前治療（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA 量（600 万 IU/mL 未満又は以上）により層別化した。

本試験は以下の投与期と後観察期で構成された。

投与期：本試験に組入れた被験者に GLE/PIB の 8 週間投与又は SOF＋RBV の 12 週間投与を行った。

後観察期：投与期を完了した被験者，投与中のウイルス学的治療不成功に至った被験者又は投与期の中止に至った被験者に対し治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性及び HCV RNA 量を観察し，有効性とウイルス耐性に関連する変異の発現及び持続を評価した。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：倫理面を考慮し，不要な人数の被験者を組入れることなく科学的及び規制上の目的を満たすため 120 例の被験者（GLE/PIB の 8 週間投与［投与群 A］：80 例，SOF＋RBV の 12 週間投与［投与群 B］：40 例）を組入れるデザインとした。

解析時：56施設で合計136例の被験者を本試験に組入れた（投与群A：90例，投与群B：46例）。

診断と主要な組入れ基準：

主要な選択基準

- 18歳以上の日本人男性又は女性。
- 女性の場合は，閉経後 2 年以上経過している患者，不妊手術を受けた患者若しくはパートナーが精管切除術を受けた患者，又は妊娠の可能性があり，男性パートナーと性交渉がある患者は，有効な避妊法の 1 種類以上をスクリーニングの時点で実施していると共に，スクリーニング時から治験薬の投与終了後 30 日まで有効な避妊法の 1 種類を実施すること（投与群 A），又は 6 ヵ月後まで 2 種類実施すること（投与群 B）に合意した患者。男性の場合は，不妊手術を受けた患者，又は妊娠の可能性のある女性パートナーと性交渉がある場合は，スクリーニング時から治験薬の投与終了後 30 日（投与群 A），又は 6 ヵ月（投与群 B）まで有効な避妊法の 1 種類を実施することに合意した患者。
- スクリーニング時に GT2 のみの C 型慢性肝炎が確認され，抗 HCV 抗体が陽性であり，かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった患者。
- HCV DAA 未治療の患者（DAA の既承認薬及び治験薬の投与を一度も受けたことがない患者）。IFN による前治療は，スクリーニングの 2 ヵ月前までに終了していなければならないこととした。

非肝硬変の患者は以下の基準を満たさなければならないこととした。

- スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間中に肝生検の結果から肝硬変がないことが確認されている患者（例えば，Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis［METAVIR］，Batts-Ludwig，Knodell，International Association for the Study of Liver［IASL］，Scheuer，新犬山分類若しくは Laennec の線維化のスコアが 3 以下，又は Ishak の線維化のスコアが 4 以下）。
- スクリーニング前 6 ヵ月以内又はスクリーニング期間中のフィブロスキャン®のスコアが 12.5 kPa 未満の患者。
- スクリーニング時のフィブロテストのスコアが 0.72 以下で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / 血小板比の指数（APRI）が 2 以下の患者。
- スクリーニング時の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がマイナス（0 未満）の患者。
- 肝硬変でないことを確認できる記録がある患者。

主要な除外基準

- 妊娠中の女性，妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- B 型肝炎ウイルス又は抗ヒト免疫不全症ウイルスの複合感染患者。
- 治験薬の初回投与前 2 週間以内又は半減期（分かる場合）の 10 倍の期間に（どちらか長い方）併用禁忌薬又はサプリメントを使用した患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- 現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められる患者又は肝代償不全の病歴を示す所見（腹水［身体所見で判明した場合］，肝性脳症又は静脈瘤出血等）が認められる患者。
- 次のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者：
    - クレアチニンクリアランス（CrCl）：50 mL/分以下。
    - アルブミン：基準値下限未満。
    - 国際標準化比（INR）：1.2 以上（既知の遺伝性血液障害があり，INR が 1.2 以上の被験者は，治験依頼者が指定した医師の承諾があれば組入れ可能とした）。
    - ヘモグロビン：10 g/dL 未満。

・ 血小板数：90000/mm^{3}未満

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
GLE/PIB	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/ 40 mg	[redacted]

投与期間：

GLE/PIB（300/120 mg）を 8 週間投与又は SOF（400 mg 1 日 1 回）＋RBV（体重に基づき 600–1000 mg/日，1 日 2 回）を 12 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
SOF	Gilead	Oral	Tablet	400 mg	[redacted]
RBV	MSD	Oral	Capsules	200 mg	[redacted], [redacted]

評価基準：

有効性：

投与 1 日目から投与終了後 24 週間までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

主要評価項目は SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に定量下限未満）とした。

副次評価項目は投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃とした。

ウイルス学的耐性：

GLE/PIB を投与したすべての被験者について，ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。

GLE/PIB を投与したが SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

- ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較
- ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較
- ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象（高頻度の有害事象，重篤な有害事象，投与中止及び死亡に至った有害事象を含む），バイタルサイン，身体的所見，12 誘導心電図及び臨床検査値の変化をモニタリングすることにより評価した。

薬物動態：

GLE，PIB，SOF，GS-331007（SOF の代謝物）及び RBV の各血漿中濃度を一覧表にして要約した。

薬理遺伝学：

各被験者のインターロイキン 28B 遺伝子型を決定し，治験薬への被験者の反応に寄与する因子として解析した。

QOL：
次の患者報告アウトカム（PRO）を評価した：EuroQol 5 項目 3 段階健康状態評価尺度（以下「EQ-5D-3L」），視覚的アナログ尺度（以下「VAS」）及び疲労強度尺度（以下「FSS」）。

統計手法：
すべての解析は，別途規定されていない限り治験薬を 1 回以上投与したすべての無作為化された被験者を用いて実施した。持続性ウイルス学的著効（SVR）の評価項目（HCV RNA 量）及び PRO 質問票の解析を除き，有効性及び安全性の解析においてデータの補完は行わなかった。

有効性：
主要評価項目
主要評価項目について，8 週間投与（投与群 A）の 12 週間投与（投与群 B）に対する SVR12 率の非劣性を示すために，Intent-to-treat（以下「ITT」）集団の各投与群において SVR12 を達成した被験者の割合を算出し，SVR12 率の差（投与群 A－投与群 B）の両側 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目
投与群 A において SVR12 を達成した ITT 集団の被験者の割合，投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を，適用可能な場合は二項分布の正規近似又は Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。

患者報告アウトカム：
FSS 合計スコア，EQ-5D-3L 健康指標スコア及び VAS スコアについて，ベースラインからベースライン後の該当する各測定時点までの平均変化量，並びにベースラインから各測定時点までの投与群別の変化量を記述統計量で要約した。以上の各スコアについて，ベースラインから最終投与時まで及びベースラインから投与終了後 12 週までの平均変化量を，投与群を固定効果，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を使用して投与群間で比較した。

ウイルス学的耐性：
ベースライン時に投与群 A の被験者から取得した全サンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析を行った。
1）次世代シーケンス（以下「NGS」）により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異をサブタイプごとの適切な標準プロトタイプ配列と比較し，変異の認められる被験者の割合を算出した。
2）ベースライン時に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 率を比較した。ウイルス学的治療不成功に至った被験者について，ベースライン後の評価時点で NGS により確認された変異をそれぞれのベースライン時の配列及びサブタイプごとの標準プロトタイプ配列と比較した。

HCV ジェノタイプ / サブタイプ：
正確な HCV のサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

安全性：
各投与群で有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（以下「SOC」）別及び

基本語（以下「PT」）別に集計し，Fisher の直接確率法を用いて投与群間で比較した。有害事象が認められた被験者数は，重症度別及び治験薬との因果関係別にも集計した。特定の MedDRA PT 又は SOC に関して 2 件以上の有害事象が認められた被験者は，重症度評価で重症度が最も高い事象と，治験薬との関連性で最も関連性の強い事象を採用し，その PT 又は SOC について 1 回のみ計数した。

臨床検査値及びベースラインからの変化量は各来院時で投与群別に要約した。ベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を，投与群を因子とした分散分析（以下「ANOVA」）モデルの対比を用いて投与群間で比較した。すべての臨床検査項目について，ベースライン後に変化が認められた被験者又は最高でグレード 3 以上の結果が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。各検査項目について，臨床検査値異常（毒性グレード別）が認められた被験者の割合を，Fisher の直接確率法を用いて比較した。

バイタルサインのベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を投与群別に記述統計量で要約し，投与群を因子とした ANOVA モデルの対比を用いて比較した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値について，あらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約し，Fisher の直接確率法を用いて比較した。

薬物動態：

GLE，PIB，SOF，GS-331007（SOF の代謝物）及び RBV の血漿中濃度を被験者ごとに表に示した。測定時点及び来院日別の要約統計量を算出した。

要約 / 結論

有効性：

DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の日本人被験者に GLE/PIB（300 mg/120 mg）1 日 1 回を 8 週間投与したところ，97.8%の高い SVR12 率（95%信頼区間：92.3%，99.4%）が認められ，SOF 400 mg 1 日 1 回 + RBV 600–1000 mg/日（体重に基づく）1 日 2 回を 12 週間投与したときの SVR12 率は 93.5%（95%信頼区間：82.5%，97.8%）であった。投与群間差は 4.3%（95%信頼区間：-3.5%，12.1%）であり，信頼区間の下限が非劣性マージンの-10%を上回ったことから，GLE/PIB の 8 週間投与（SVR12 率：97.8%）は SOF + RBV の 12 週間投与（SVR12 率：93.5%）に対して非劣性であることが示された。検討した部分集団をとおして，GLE/PIB を投与した投与群 A の被験者では高い有効性が認められ，投与中のウイルス学的治療不成功又は投与後の再燃は認められなかった。

ウイルス学的耐性：

系統樹解析の結果，投与群 A の被験者のサブタイプは GT2a が 72.2%（65/90 例），GT2b が 27.8%（25/90 例）であった。

非構造たん白質 3（NS3）について，ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異（検出閾値 15%）が認められた被験者の割合は，投与群 A の GT2a に感染した被験者で 9.2%（6/65 例），GT2b に感染した被験者で 4.0%（1/25 例）であった。非構造たん白質 5A（NS5A）について，ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異が認められた被験者の割合は高く，投与群 A の GT2a に感染した被験者で 96.9%（63/65 例），GT2b に感染した被験者で 32.0%（8/25 例）であった。もっとも多く認められた NS5A の変異は L/M31 であった。投与群 A でウイルス学的治療不成功に至った被験者は認められなかったことから，NS3 及び / 又は NS5A のベースライン時の変異は治療の転帰に影響しないことが示された。

薬物動態：

GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，GLE 及び PIB の血漿中濃度は，投与 1 週までに定常状態に到達した。GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与期（投与 1–8 週）をとおして一定であり，薬物の明らかな蓄積は認められなかった。

安全性：

- 固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を HCV GT2 に感染した非肝硬変の日本人被験者に 8 週

間投与したところ，安全性は良好であった。

- GLE/PIB を投与した被験者では，SOF + RBV を投与した被験者と比較して全体の有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が少なかった。SOF + RBV を投与した被験者では，貧血，高ビリルビン血症及び高尿酸血症の発現割合が高かった。
- 全体として，GLE/PIB を投与した被験者で最も多く発現した（5%以上）有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛及び倦怠感であった。GLE/PIB を投与した被験者で 5%超に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はなかった。SOF + RBV を投与した被験者で最も多く発現した（5%以上）有害事象は，貧血，血中ビリルビン増加，倦怠感，鼻咽頭炎，悪心，口内炎及び高尿酸血症であった。SOF + RBV を投与した被験者で 5%超に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は貧血と血中ビリルビン増加であった。SOF + RBV との因果関係「関連あり」の有害事象の発現割合がより高いのは RBV の影響によるものと考えられる。
- 有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は両投与群で低く，治験薬との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は SOF + RBV を投与した 1 例（キャッスルマン病）にのみ認められた。また，有害事象による投与中止の発現割合は低かった。死亡は認められなかった。
- GLE/PIB の投与では，臨床的に意義のある臨床検査値異常又は傾向は認められなかったが，SOF + RBV の投与では，臨床的に重要なヘモグロビンの減少及び総ビリルビンの増加が認められた。
- GLE/PIB 群及び SOF + RBV 群のいずれにおいてもベースラインからのアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇は認められず，薬物性肝障害や肝代償不全の症例は認められなかった。

結論：

- SVR12 の結果から，固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の日本人被験者に 8 週間投与したところ，高い有効性（SVR12 率：97.8%）が認められ，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくすべての部分集団をとおして，高い SVR12 率が認められた。
- SVR12 の投与群間差は 4.3%（95%信頼区間：−3.5%，12.1%）であり，信頼区間の下限が非劣性マージンの −10%を上回ったことから，GLE/PIB の 8 週間投与（SVR12 率：97.8%）は SOF + RBV の 12 週間投与（SVR12 率：93.5%）に対して非劣性であることが示された。
- GLE 及び PIB の血漿中濃度は，投与 1 週までに定常状態に到達し，投与期（投与 1–8 週）をとおして一定であった。薬物の明らかな蓄積は認められなかった。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回のレジメンは安全であり，忍容性も良好であった。有害事象のほとんどはグレード 1（軽度）であり，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はわずかであった。GLE/PIB を投与した被験者で最も多く発現した有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛及び倦怠感であった。5%以上の被験者に報告された GLE/PIB との因果関係「関連あり」の有害事象はなかった。
- GLE/PIB を投与した被験者では，安全性上の特別な懸念は認められなかった。肝代償不全の事象や薬物性肝障害が疑われる症例は認められなかった。

表 1. 器官別大分類及び基本語別の有害事象（M15-828 試験，安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=90) n (%)	ARM B (N=46) n (%)	P-VALUE@
有害事象	43 (47.8)	35 (76.1)	0.002**
血液およびリンパ系障害	0	16 (34.8)	<0.001***
貧血	0	16 (34.8)	<0.001***
心臓障害	1 (1.1)	1 (2.2)	
不安定狭心症	1 (1.1)	0	
心不快感	1 (1.1)	0	
動悸	0	1 (2.2)	
耳および迷路障害	1 (1.1)	1 (2.2)	
耳痛	0	1 (2.2)	
聴力低下	1 (1.1)	0	
眼障害	2 (2.2)	2 (4.3)	
アレルギー性結膜炎	0	2 (4.3)	
後天性涙道狭窄	0	1 (2.2)	
潰瘍性角膜炎	1 (1.1)	0	
霧視	1 (1.1)	0	
胃腸障害	10 (11.1)	7 (15.2)	
腹部膨満	1 (1.1)	0	
腹痛	1 (1.1)	0	
下腹部痛	0	2 (4.3)	
慢性胃炎	0	1 (2.2)	
便秘	1 (1.1)	0	
齲歯	3 (3.3)	0	
下痢	0	1 (2.2)	
消化不良	1 (1.1)	0	
軟便	0	1 (2.2)	
舌炎	0	1 (2.2)	
悪心	3 (3.3)	3 (6.5)	
口内炎	1 (1.1)	3 (6.5)	
嘔吐	1 (1.1)	1 (2.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.7)	5 (10.9)	
胸部不快感	0	1 (2.2)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=90) n (%)	ARM B (N=46) n (%)	P-VALUE@
疲労	0	1 (2.2)	
倦怠感	5 (5.6)	4 (8.7)	
発熱	1 (1.1)	0	
肝胆道系障害	0	1 (2.2)	
高ビリルビン血症	0	1 (2.2)	
感染症および寄生虫症	13 (14.4)	14 (30.4)	0.040*
口角口唇炎	0	1 (2.2)	
結膜炎	0	1 (2.2)	
膀胱炎	2 (2.2)	1 (2.2)	
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.1)	0	
毛包炎	0	1 (2.2)	
胃腸炎	0	1 (2.2)	
帯状疱疹	0	1 (2.2)	
鼻咽頭炎	9 (10.0)	5 (10.9)	
歯周炎	0	1 (2.2)	
咽頭炎	1 (1.1)	0	
肺炎	0	1 (2.2)	
副鼻腔炎	0	2 (4.3)	
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	1 (2.2)	
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.6)	2 (4.3)	
節足動物咬傷	1 (1.1)	0	
挫傷	1 (1.1)	0	
人による咬傷	1 (1.1)	0	
肉離れ	1 (1.1)	0	
処置後出血	1 (1.1)	0	
皮膚擦過傷	0	1 (2.2)	
皮下血腫	0	1 (2.2)	
臨床検査	5 (5.6)	9 (19.6)	0.016*
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (2.2)	
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	7 (15.2)	0.002**
血中コレステロール減少	1 (1.1)	0	
リンパ球数減少	0	1 (2.2)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=90) n (%)	ARM B (N=46) n (%)	P-VALUE@
リンパ球数増加	1 (1.1)	0	
リンパ球百分率減少	0	1 (2.2)	
平均赤血球容積増加	0	1 (2.2)	
好中球数減少	2 (2.2)	0	
好中球数増加	0	1 (2.2)	
好中球百分率増加	0	1 (2.2)	
血小板数減少	1 (1.1)	0	
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	2 (4.3)	
網状赤血球数増加	0	2 (4.3)	
網状赤血球百分率増加	0	1 (2.2)	
尿中ケトン体陽性	0	1 (2.2)	
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.2)	0	
体重減少	1 (1.1)	0	
白血球数減少	2 (2.2)	0	
尿ｐＨ上昇	0	1 (2.2)	
代謝および栄養障害	1 (1.1)	3 (6.5)	
食欲減退	1 (1.1)	0	
高尿酸血症	0	3 (6.5)	0.037*
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.6)	4 (8.7)	
関節痛	0	1 (2.2)	
背部痛	2 (2.2)	1 (2.2)	
筋骨格痛	1 (1.1)	0	
筋骨格硬直	1 (1.1)	0	
頚部痛	1 (1.1)	0	
変形性関節症	0	1 (2.2)	
関節リウマチ	0	2 (4.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.2)	
キャッスルマン病	0	1 (2.2)	
神経系障害	11 (12.2)	1 (2.2)	0.059
浮動性めまい	1 (1.1)	0	
頭部不快感	1 (1.1)	0	
頭痛	6 (6.7)	1 (2.2)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=90) n (%)	ARM B (N=46) n (%)	P-VALUE@
知覚過敏	1 (1.1)	0	
感覚鈍麻	1 (1.1)	0	
傾眠	1 (1.1)	0	
精神障害	1 (1.1)	2 (4.3)	
うつ病	1 (1.1)	0	
不眠症	0	2 (4.3)	
腎および尿路障害	0	1 (2.2)	
血尿	0	1 (2.2)	
蛋白尿	0	1 (2.2)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.3)	1 (2.2)	
喘息	1 (1.1)	0	
呼吸困難	0	1 (2.2)	
口腔咽頭痛	1 (1.1)	0	
自然気胸	1 (1.1)	0	
皮膚および皮下組織障害	11 (12.2)	9 (19.6)	
水疱	1 (1.1)	0	
皮膚嚢腫	2 (2.2)	0	
アトピー性皮膚炎	0	1 (2.2)	
接触性皮膚炎	0	1 (2.2)	
湿疹	2 (2.2)	2 (4.3)	
紅斑	0	1 (2.2)	
汗疹	2 (2.2)	0	
そう痒症	3 (3.3)	2 (4.3)	
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0	
発疹	1 (1.1)	2 (4.3)	
酒さ	0	1 (2.2)	
蕁麻疹	0	1 (2.2)	
血管障害	0	1 (2.2)	
内出血	0	1 (2.2)	

ARM A: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 8 WEEKS.

ARM B: SOF 400 MG QD + RBV 600 - 1000 MG BID FOR 12 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO

REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

@ P-VALUE FOR DIFFERENCE BETWEEN TREATMENT GROUPS IS FROM FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

相互参照：M15-828 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.1

表 2. 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（M15-828 試験，安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=90) n (%)	ARM B (N=46) n (%)	P-VALUE@
有害事象	16 (17.8)	23 (50.0)	<0.001***
血液およびリンパ系障害	0	16 (34.8)	<0.001***
貧血	0	16 (34.8)	<0.001***
心臓障害	0	1 (2.2)	
動悸	0	1 (2.2)	
眼障害	1 (1.1)	0	
霧視	1 (1.1)	0	
胃腸障害	3 (3.3)	1 (2.2)	
悪心	2 (2.2)	1 (2.2)	
口内炎	1 (1.1)	1 (2.2)	
嘔吐	1 (1.1)	1 (2.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.4)	3 (6.5)	
疲労	0	1 (2.2)	
倦怠感	4 (4.4)	2 (4.3)	
肝胆道系障害	0	1 (2.2)	
高ビリルビン血症	0	1 (2.2)	
感染症および寄生虫症	2 (2.2)	3 (6.5)	
口角口唇炎	0	1 (2.2)	
帯状疱疹	0	1 (2.2)	
鼻咽頭炎	2 (2.2)	1 (2.2)	
臨床検査	3 (3.3)	9 (19.6)	0.003**
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	7 (15.2)	0.002**
平均赤血球容積増加	0	1 (2.2)	
好中球数減少	1 (1.1)	0	
尿中蛋白陽性	0	2 (4.3)	
網状赤血球数増加	0	2 (4.3)	
網状赤血球百分率増加	0	1 (2.2)	
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.2)	0	
白血球数減少	1 (1.1)	0	
尿ｐＨ上昇	0	1 (2.2)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=90) n (%)	ARM B (N=46) n (%)	P-VALUE@
代謝および栄養障害	1 (1.1)	2 (4.3)	
食欲減退	1 (1.1)	0	
高尿酸血症	0	2 (4.3)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	0	
筋骨格硬直	1 (1.1)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.2)	
キャッスルマン病	0	1 (2.2)	
神経系障害	5 (5.6)	0	
頭部不快感	1 (1.1)	0	
頭痛	4 (4.4)	0	
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2)	3 (6.5)	
アトピー性皮膚炎	0	1 (2.2)	
紅斑	0	1 (2.2)	
そう痒症	2 (2.2)	1 (2.2)	
発疹	0	1 (2.2)	
血管障害	0	1 (2.2)	
内出血	0	1 (2.2)	

ARM A: GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 8 WEEKS.

ARM B: SOF 400 MG QD + RBV 600 - 1000 MG BID FOR 12 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

@ P-VALUE FOR DIFFERENCE BETWEEN TREATMENT GROUPS IS FROM FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

相互参照：M15-828 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.1

重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 21408

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
自然気胸	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
46951	21408	ARM A	6[redacted]歳	MALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX
Preferred term	自然気胸
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 63 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	84 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	22 DAYS
Severity	2
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DEVELOP SUDDENLY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted]歳日本人男性であり，重篤な有害事象の自然気胸を発現した。喫煙歴（1 箱/日を 50 年間，20[redacted]年に中止）及び飲酒歴（2 杯/日未満，継続中）があり，関連する病歴は高血圧であった。

事象 1 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 A に無作為に割付けられた。投与 56 日目，治験薬の投与が終了した。63 日目（投与終了後 7 日目），咳嗽，右胸部の圧迫感及び疼痛，並びに呼吸困難が認められた。X 線検査にて気胸が認められた。入院し，グレード 2 の原発性自然気胸と診断された。末梢毛細血管の酸素飽和度（SPO_2）は酸素投与なしで 80%（基準範囲未報告），酸素 10 L/分投与下で 88%であった。胸腔ドレナージが開始され，ロキソプロフェン及びパラセタモールが投与された。75 日目（投与終了後 19 日目），持続的なエアリークを修復するため，ビデオ補助下胸腔鏡手術が実施された。76 日目（投与終了後 20 日目），胸腔ドレーンが抜去された。77 日目（投与終

了後 21 日目），退院した。84 日目（投与終了後 28 日目），追跡調査のための X 線検査にて回復が確認された。

治験責任医師及び治験依頼者により，自然気胸は治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，別の病因として気胸の突然の発症が挙げられた。

被験者番号 25910

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
肺炎	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45617	25910	ARM B	6[redacted]歳	MALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	43 DAYS
Severity	3
Relation to Study Drug by Investigator	MULTIPLE: NO REASONABLE POSSIBILITY, NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BASED ON BRONCHOSCOPY'S RESULTS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳日本人男性であり，重篤な有害事象の肺炎を発現した。過去に喫煙歴（2 箱/日を 47 年間，20[redacted] 年に中止）及び飲酒歴（2–4 杯/日，中止時期不明）があり，関連する病歴は副鼻腔炎，季節性アレルギー，関節リウマチ，高血圧，胃食道逆流性疾患，結核検査陽性，疲労及び肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患であった。

事象 1 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 B に無作為に割り付けられた。投与 15 日目，血液学的検査の結果，好中球数の増加が認められた（結果を以下の表に示す）。投与 18 日目，悪心，発熱及び頭痛が認められた。投与 24 日目，食欲の喪失が報告された。投与 26 日目，下痢及び疲労が発現した。治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日：投与 26 日目）。27 日目（投与中断後 1 日目），更に，咳嗽の症状が認められたため入院し，肺炎と診断された。同日，C-反応性蛋白（CRP）が 12.79 mg/dL（基準範囲：0–0.1 mg/dL）まで増加し，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査にて

左肺上葉の硬化と肺野の気腫性変化が認められた。更に，大動脈弓部の下側のリンパ節及び両側腋窩部の胸膜・リンパ節の腫脹が認められた。静注用レボフロキサシンが 27 日目から 32 日目（投与中断後 1–6 日目）に投与された。その後，下痢，発熱及び食欲喪失の症状は改善した。32 日目（投与中断後 6 日目），気管支肺胞洗浄検査の結果，CD4/CD8 比は 1.99（基準範囲：0.80–3.00）と正常であった。薬剤性肺炎は否定できると治験責任医師により結論付けられた。33 日目（投与中断後 7 日目），レボフロキサシン経口薬の投与が開始された。34 日目（投与再開後 1 日目），CRP は 3.49 mg/dL に減少したため，治験薬の投与が再開されたが，症状は再発しなかった。投与 39 日目（投与再開後 6 日目），胸部 X 線検査にて肺炎の顕著な改善が認められた。40 日目（投与再開後 7 日目），咳嗽に対するエプラジノンの投与が開始された。43 日目（投与再開後 10 日目），CRP は更に 2.22 mg/dL まで減少した。46 日目（投与再開後 13 日目），退院した。57 日目（投与再開後 24 日目），肺炎は回復したと判断された。84 日目（投与再開後 51 日目），治験薬の投与が終了した。

治験責任医師により，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因としてウイルス性肺炎の可能性を挙げた。

関連する臨床検査データ：

太字の臨床検査値は基準範囲外を示す。

Treatment Day	Total ANC Reference Range: 1.96–7.23 GI/L	Neutrophils Reference Range: 1.96–7.23 x10^9/L	Neutrophils (%) Reference Range: 40.5–75.0%	Monocytes Reference Range: 0.12–0.92 x10^9/L	Lymphocytes Reference Range: 0.80–3.00 GI/L
Day 1	6.66	6.66	Not provided	0.39	2.05
Day 8	**7.43**	**7.43**	Not provided	**1.02**	1.24
Day 15	**8.22**	**8.22**	**79**	**1.04**	0.94
Day 27	**9.18**	**9.18**	Not provided	**0.98**	1.06
Day 57	**7.39**	**7.39**	Not provided	0.74	1.00
Day 85 (Post-Treatment Day 1)	6.52	6.52	Not provided	0.67	0.85
Day 113 (Post-Treatment Day 29)	**8.23**	**8.23**	Not provided	0.62	1.19

被験者番号 22802

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
不安定狭心症	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45625	22802	ARM A	7[redacted]歳	MALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANGINA UNSTABLE
Preferred term	不安定狭心症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 86 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	2
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THIS PATIENT HAD HYPERLIPIDEMIA AND HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted]歳日本人男性であり，重篤な有害事象の不安定狭心症を発現した。過去に喫煙歴（1 箱/日を 45 年間，20[redacted]年に中止）及び飲酒歴（2 杯/日未満，中止時期不明）があり，関連する病歴は高血圧，高脂血症，狭心症，脳血管発作，心房細動及び心房中隔欠損症であった。

事象 1 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 A に無作為に割付けられた。投与 56 日目，治験薬の投与が終了した。投与 71 日目（投与終了後 15 日目），「心臓の浮遊感及び脚の脱力感」が認められた。聴診にて異常音がないことが治験責任医師により確認された。86 日目（投与終了後 30 日目），コンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され，冠動脈狭窄と診断された。ステント留置が提案され，イソソルビドの投与が開始された。164 日目（投与終了後 108 日目），冠動脈造影検査のため入院した。検査の結果，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の必要性が確認された。165 日目（投与終了後 109 日目），退院した。184 日目（投与終了後 128 日目），入院し，翌日の 185 日目（投与終了後 129 日目）に PCI を受け，ステントが留置された。187 日目（投与終了後 131 日

目），退院した。有害事象名は不安定狭心症に変更され，210 日目（投与終了後 154 日目）時点で継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，不安定狭心症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，被験者に複数の素因（高血圧，高脂血症及びバイパス術の手術歴）があることと関連している可能性が高いと判断した。

被験者番号 22702

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
キャッスルマン病	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
47453	22702	ARM B	5[redacted]歳	FEMALE	ASIAN

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CASTLEMAN'S DISEASE
Preferred term	キャッスルマン病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 87 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	2
Relation to Study Drug by Investigator	MULTIPLE: REASONABLE POSSIBILITY, REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted]歳日本人女性であり，重篤な有害事象のキャッスルマン病を発症した。喫煙歴，飲酒歴及び関連する病歴はなかった。

事象 1 の臨床経過：

投与 1 日目，投与群 B に無作為に割付けられた。投与 84 日目，治験薬の投与が終了した。87 日目（投与終了後 3 日目），被験者は左頚部の腫脹に気づいた。88 日目（投与終了後 4 日目），頚部超音波検査にて頚部リンパ節の腫脹が認められたため，抗生物質（セフカペン）が投与された。113 日目（投与終了後 29 日目），体幹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査にて頚部リンパ節の腫脹が引き続き認められた。115 日目（投与終了後 31 日目），超音波検査で同じ所見が認められ，サイズは 25 × 18 × 36 mm であった。同日，穿刺吸引生検にてリンパ節は正常又は良性と確認された。123 日目（投与終了後 39 日目），陽電子放出断層撮影（PET）検査にて頚部リンパ節の腫脹が認められた。141 日目（投与終了後 57 日目），頚部磁気共鳴画像（MRI）検査にて同様の所見の「可能性」が示された。悪性腫瘍の可能性は否定できないと医師により

判断された。157 日目（投与終了後 73 日目），全身麻酔下での皮下腫瘤（頚部リンパ節）の摘出のため入院した。158 日目（投与終了後 74 日目），病理学的検査の所見からは悪性腫瘍は認められなかった。163 日目（投与終了後 79 日目），退院した。169 日目（投与終了後 85 日目），最終的な病理組織学的検査にて腫瘤は良性と確認され，最終診断はキャッスルマン病であった。本事象は継続と判断されている。

治験責任医師により，キャッスルマン病は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は，時間的関連性から因果関係が考えにくいことから，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

M15-464 試験

治験の標題：A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：55 施設（ベルギー，フランス，イタリア，韓国，リトアニア，ポルトガル，台湾及び米国）	
公表文献：抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日：2015 年 11 月 27 日 治験終了日：2016 年 9 月 9 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，肝硬変の基礎疾患がない C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）2 感染成人患者にグレカプレビル（以下「GLE」）/ ピブレンタスビル（以下「PIB」）を併用投与したときの有効性（投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効［SVR12］）を，ソホスブビル（以下「SOF」）＋リバビリン（以下「RBV」）の投与で報告された SVR12 を達成した被験者の割合と比較して評価すること及び GLE/PIB を 12 週間併用投与したときの安全性をプラセボと比較して評価することであった。

副次的な目的は，GLE/PIB の併用投与を受け，二重盲検投与期の投与中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合及び GLE/PIB の併用投与を受け，二重盲検投与期後の後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を評価すること，並びに SOF + RBV ±ペグインターフェロン α-2a 又は α-2b（以下「pegIFN」）による前治療不成功例を対象に GLE/PIB の併用投与の有効性（SVR12）を評価することであった。

治験方法：

本試験は，HCV GT2 に感染した非肝硬変の未治療又は既治療患者（RBV 併用若しくは非併用下でのインターフェロン［以下「IFN」］若しくは pegIFN 併用療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法）を対象に GLE/PIB の有効性及び安全性を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

肝硬変の基礎疾患がなく，すべての適格基準を満たした HCV GT2 感染成人患者を投与群 A 又は投与群 B に 2：1 の割合で無作為に割付けた。

投与群 A：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 B：プラセボ 1 日 1 回を 12 週間投与した後，GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を非盲検下で 12 週間投与

本試験は以下の 3 つの期間で構成された。

二重盲検投与期：被験者を GLE/PIB の 12 週間投与（投与群 A）又はプラセボの 12 週間投与（投与群 B）のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割付けた。

非盲検投与期：二重盲検投与期にプラセボの投与に割付けられた被験者に非盲検下で GLE/PIB を 12 週間投与した。

後観察期：実薬に割付けられ，二重盲検投与期を完了した又は二重盲検投与期に投与を中止した被験者（投与群 A）及びプラセボに割付けられ，非盲検投与期を完了した又は非盲検投与期に投与を中止した被験者（投与群 B）に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，HCV RNA 量のモニタリングに加え，安全性，有効性並びに耐性ウイルス変異の発現及び持続の評価を行った。

被験者の無作為化は前治療歴の種類（HCV 未治療，あるいは直近の治療が RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 併用療法又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法）により 3 層に層別化した。pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法の既治療例については，主要評価項目及び副次評価項目を別途解析した。

二重盲検投与期中は，治験依頼者，治験責任医師及び被験者に対し治療割付け及びウイルス検査の結果の盲検性を維持した。ウイルス検査の結果の確認及びウイルス学的治療不成功の基準の適用は投与群 A（GLE/PIB）に割付けられた被験者に対してのみ，中立的立場の評価者が非盲検下で実施した。盲検性が解除される可能性のあった安全性にかかわる一部の臨床検査の結果（アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン，直接ビリルビン及び間接ビリルビン）についても治験依頼者，治験責任医師及び被験者に対し盲検性を維持した。

非盲検投与期中は，治験薬，ウイルス検査の結果及び安全性にかかわる臨床検査の結果について盲検化しなかった。ウイルス学的治療不成功の基準は，治験責任医師が評価し，適用した。計画した試験期間（スクリーニング期を除く）は，投与群 A で 36 週間，投与群 B で 48 週間であった。

被験者数 (計画時と解析時) ：

計画時：約 291–321 例

解析時：304 例の被験者を無作為に割付け，302 例の被験者に治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は承認された避妊法を使用中の患者）。
- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT2 の感染が確認されている患者。
- スクリーニング時に抗 HCV 抗体が陽性であり，かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった患者。
- 次のいずれかに該当する C 型肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者。
  - 肝生検の結果が HCV 感染と一致した患者。
  - スクリーニングの 6 ヵ月前までにアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者。
- HCV 未治療（承認済み又は治験中のレジメンを一度も受けたことがない患者），あるいは RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 併用療法又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功の患者。
- 肝硬変が認められないことが記録されている患者。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE/PIB の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
- HCV 感染以外に肝疾患の原因がある患者。
- 本治験薬の賦形剤に対し，高度の，致死的な，又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
GLE/PIB	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/ 40 mg	[redacted]

投与期間：投与群 A の被験者には，GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与。投与群 B の被験者には，プラセボ 1 日 1 回を 12 週間投与した後，GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を非盲検下で 12 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
Placebo for GLE/PIB	AbbVie	Oral	Tablet	0 mg	[redacted]

評価基準：

有効性：

二重盲検投与期（投与群 A）又は非盲検投与期（投与群 B）のいずれかにおいて，実薬の投与終了又は中止後 1 日目から投与終了 24 週間後までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

GLE/PIB を投与したすべての被験者について，次世代シーケンス（以下「NGS」）により評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。実薬を投与したが SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的なアミノ酸部位の変異及び標準プロトタイプ配列との比較

3）NGS により評価したウイルス耐性の持続性

薬物動態：

投与群 A の各被験者について，GLE 及び PIB の血漿中濃度を表に示した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目は，二重盲検投与期に GLE/PIB の投与を受けた被験者（投与群 A）（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）において，SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）を達成した被験者の割合とした。GLE/PIB の投与を受け，SVR12 を達成した被験者の割合はその両側 95%信頼区間の下限が 89%を上回った場合，現行の標準治療（SOF + RBV の 12 週間投与）での 95%の SVR12 率に対する非劣性が検証されるとした。非劣性マージンは HCV GT2 感染患者で報告されている SVR12 率に基づき 6%とした。非劣性マージンを 6%にすることにより，SOF + RBV レジメンのそれ以前の標準治療である pegIFN + RBV に対する 68%のベネフィットが保持されることから 6%を選択した。

信頼区間は二項分布の正規近似を用いて算出した。ただし，主要評価項目の達成率が 100%の場合は，信頼区間の算出に Wilson スコア法を用いた。

第一種の過誤が生じる確率を制御するため，主要評価項目及び 1 つ目の副次評価項目について階層的な逐次検定手順を用いた。すなわち，主要評価項目で非劣性（標準治療で報告された SVR12 率に対する投与群 A の SVR12 率の非劣性）が検証された場合のみ，1 つ目の副次評価項目の検定に進むこととした。

副次評価項目である現行の標準治療（SOF + RBV の 12 週間投与）での 95%の SVR12 率に対する，GLE/PIB の投与を受けた被験者（投与群 A）（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）で SVR12 を達成した被験者の割合の優越性は，階層的な逐次検定手順を用いて解析した。

GLE/PIB の投与を受け，SVR12 を達成した被験者の割合はその両側 95%信頼区間の下限が 95%を上回った場合，現行の標準治療（SOF + RBV の 12 週間投与）で報告された 95%の SVR12 率に対する優越性が検証されるとした。

その他の以下の副次評価項目は階層的な逐次検定手順を用いずに解析した。

- 二重盲検投与期の投与中にウイルス学的治療不成功（投与中に HCV RNA 量が最低値より 1 $\log_{10}$ IU/mL を超えて増加したことが確認された場合，投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下した後 100 IU/mL 以上に増加したことが確認された場合，又は 6 週間以上の投与の終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった場合）に至った投与群 A の被験者（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）の割合
- 二重盲検投与期終了後の後観察期中に再燃（投与を終了し，終了時に HCV RNA 量が LLOQ を下回った被験者で，投与終了時から最終投与 12 週間後までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合）が認められた投与群 A の被験者（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）の割合
- 投与群 A の pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例において SVR12 を達成した被験者の割合

pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例において投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合，後観察期中に再燃が認められた被験者の割合及び SVR12 を達成した被験者の割合を，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に示した。これらの評価項目は仮説検定を行わないため，階層的な逐次検定手順には含めなかった。

再燃の解析における治療の完了とは，投与群にかかわらず治験薬投与期が 77 日以上の場合とした。

ウイルス学的耐性：

本試験において全サンプルを対象に NGS を用いて解析する，注目すべき遺伝子は HCV 非構造たん白質 3/4A（NS3/4A）及び非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）の全コード領域とした。ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）検出閾値を 2%又は 15%とした NGS により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位（及び主要なアミノ酸部位）の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。

2）ベースライン時に注目すべき非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び NS5A の部位に変異が検出された被験者

と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較した。

HCV ジェノタイプ / サブタイプ：
正確な HCV ジェノタイプ及びサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：
投与群 A（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）の二重盲検投与期終了後に SVR12 を達成した被験者及び Relapse12 に至った被験者の割合を，部分集団変数（HCV GT2 サブタイプ，HCV の前治療歴，インターロイキン 28B 遺伝子型及びベースライン時のウイルス量等）に基づき，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に算出した。

薬物動態：
GLE 及び PIB の各血漿中濃度を投与群 A の被験者ごとに表に示した。測定時点ごとの要約統計量を算出した。

安全性：
治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。安全性の解析では，二重盲検投与期の実薬群（投与群 A）とプラセボ群（投与群 B）のデータを要約し，群間比較を行った。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に投与群ごとに集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点（投与終了後の該当する来院を含む）までの平均変化量を要約したほか，二重盲検投与期の各来院時点での実薬群とプラセボ群の平均変化量の差を，投与群を因子とした分散分析モデルを用いて解析した。ベースライン時の臨床検査値（低値，正常値又は高値に分類）から二重盲検投与期中に認められた最低値及び最大値（低値，正常値又は高値に分類）への変動を示すシフトテーブルをそれぞれ投与群ごとに作成した。毒性グレード（CTCAE グレード 1–4）及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者，並びに臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後に認められた被験者の数及び割合を要約した。二重盲検投与期中にグレード 3 又は 4 の臨床検査値が認められた被験者の割合の群間差と Wilson スコア法による両側 95%信頼区間を算出した。

要約 / 結論

有効性：
二重盲検投与期に GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与した被験者（Intent to treat［以下「ITT」］集団の投与群 A；pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）において，SVR12 を達成した被験者の割合は 99.5%で，両側 95%信頼区間は 98.5%から 100.0%であった。両側 95%信頼区間の下限は 89%（非劣性の閾値）を上回ったことから，主要評価項目が達成された。すなわち，標準治療（SOF + RBV の 12 週間投与）で報告された SVR12 率に対する投与群 A（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）の SVR12 率の非劣性が検証された。更に，両側 95%信頼区間の下限が 95%を上回ったことから，現行の標準治療で報告された 95%の SVR12 率に対する投与群 A（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）の SVR12 率の優越性が検証された。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

Assessment	Arm A (N = 196)
SVR_{12}, n/N (%)	195/196 (99.5)
95% CI	98.5, 100.0
Nonresponse, n/N (%)	1/196 (0.5)
Reason for nonresponse, n/N (%)	
Virologic failure	0/196
On-treatment virologic failure	0/196
$Relapse_{12}$	0/195
Nonvirologic failure	1/196 (0.5)
Premature study drug discontinuation	0/196
HCV reinfection	0/196
Missing SVR_{12} data	1/196 (0.5)
Other	0/196

Arm A: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR_{12} = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

投与群 A（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）では，投与中のウイルス学的治療不成功や Relapse12 に至った被験者はいなかった。

投与群 A の pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例では，SVR12 率は 100%（6/6 例）であった。投与群 B の pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例の 2 例はいずれも非盲検投与期に GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与した後，SVR12 を達成した。

ウイルス学的耐性：

系統樹解析により本試験の投与群 A において 8 種類の GT2 サブタイプが同定された（GT2a：72 例，GT2b：53 例，GT2c：45 例，GT2i：6 例，GT2k：1 例，GT2l：3 例，GT2q：1 例及び GT2t：1 例）。GT2 感染被験者の 8 例は，近縁の既知の GT2 サブタイプがなかったため，ベースライン時のサンプルからサブタイプを特定できなかった。更に，4 例の被験者は LiPA Assay により GT2 感染被験者と同定されたが，系統樹解析により GT1b 感染被験者と決定された。

ベースライン時に主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者は，NS3（155，156 又は 168 位）では認められなかったが，NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）では GT2 感染被験者の 83.2%（149/179 例）に変異が認められた。ウイルス学的治療不成功に至った被験者は認められなかったため，本試験の被験者では HCV サブタイプにかかわらず，ベースライン時の変異の存在が治療効果に影響することはなかった。

薬物動態：

GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与 1 週に定常状態に到達した。GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与期をとおして一定であり，薬物の明らかな蓄積は認められなかった。GLE 及び PIB の最高血漿中濃度には投与約 7 時間後に到達した。

安全性：

二重盲検投与期において，有害事象及び直接作用型抗ウイルス薬（以下［DAA］）との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が発現した被験者の割合は，投与群間で同程度であった。

被験者のほとんどに 1 件以上の有害事象が二重盲検投与期に発現し，全体で最も多く発現した事象は頭痛及び疲労であった。有害事象が発現した GLE/PIB 群（投与群 A）の被験者のほとんどは，二重盲検投与期中に発現した有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であった。投与群 A の 3 例（1.5%）及び投与群 B の 1 例（1.0%）に重篤な有害事象が報告されたが，いずれの事象も治験責任医師により DAA 療法との因果関係「関連なし」と判断された。死亡や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ベースラインと比較して二重盲検投与期に悪化したグレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者はごく少数であった。グレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者のほとんどでは，単発的な所見であり，臨床的に意義があると判断された所見はなかった。尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論：

- HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者（pegIFN 併用又は非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功例を除く）に GLE/PIB 300 mg/120 mg 固定用量配合錠 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，高い有効性が認められた（SVR12 率：99.5%）。SVR12 において標準治療（SOF + RBV の 12 週間投与）に対する GLE/PIB 300 mg/120 mg 固定用量配合錠の 12 週間投与の非劣性及び優越性が検証された。GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与した，HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者では，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。
- ウイルス学的治療不成功が認められなかったため，ウイルス学的反応への負の予測因子（ベースライン時の HCV RNA 量，pegIFN/RBV 既治療又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF/RBV 既治療，ベースライン時の耐性関連の変異の有無等）は特定できなかった。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与 1 週に定常状態に到達した。GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与期間をとおして一定であり，薬物の明らかな蓄積は認められなかった。GLE 及び PIB の最高血漿中濃度には投与約 7 時間後に到達した。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 固定用量配合錠 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，忍容性は良好であり，プラセボ投与例と同様の良好な安全性プロファイルが認められた。ほとんどの有害事象は軽度であった。また，意義のある臨床検査値異常は低頻度かつ可逆的であり，有害事象による投与中止や DAA との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。

M13-594 試験

治験の標題：A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：77 施設（オーストラリア，カナダ，フランス，ドイツ，ニュージーランド，スウェーデン，スイス，英国及び米国）	
公表文献：抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日：2015 年 12 月 1 日 治験終了日：2016 年 10 月 24 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）3 に感染した成人患者にグレカプレビル（以下「GLE」） / ピブレンタスビル（以下「PIB」）を 12 週間投与したときの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下，「SVR12」）を達成した被験者の割合が，ソホスブビル（以下「SOF」）及びダクラタスビル（以下「DCV」）を 12 週間投与したときと比較して非劣性であることを示すことであった。

副次的な目的は，SVR12 率に基づく，GLE/PIB の 12 週間投与の SOF + DCV に対する優越性を評価すること，投与中にウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合を評価すること，及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を評価することであった。

その他の目的は，これらの治療レジメンでの薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は，未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の患者を対象に，GLE/PIB を投与したときの有効性及び安全性を，SOF + DCV を投与したときと比較する第 III 相，無作為化，非盲検，実薬対照，多施設共同試験であった。

未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者を 3 つの投与群のいずれかに割付けた。

投与群 A：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 B：SOF 400 mg + DCV 60 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 C：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

すべての適格基準を満たした被験者を初めに投与群 A 又は投与群 B に 2：1 の割合で無作為に割付けた。投与群 A 及び投与群 B への組入れ完了後に投与群 C に組入れることとした。

計画した試験期間（スクリーニング期を除く）は投与群 C で最大 32 週間，投与群 A 及び投与群 B で 36 週間とした。

被験者数 (計画時と解析時) ：

計画時：460 例（投与群 A：230 例，投与群 B：115 例，投与群 C：115 例）

解析時：506 例の被験者を無作為に割付け，505 例（投与群 A：233 例，投与群 B：115 例，投与群 C：157 例）に治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は許容される避妊法を使用中の

患者）。

- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT3 の感染が確認されている患者。
- 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者。
  - 肝生検の結果が慢性 HCV 感染と一致した患者。
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者。
- HCV 未治療の患者（HCV 感染に対する治療薬を投与されたことがない患者）。
- 肝硬変が認められないことが記録されている患者。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス（以下「HIV」）抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE/PIB，SOF 又は DCV の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
- 本治験薬の賦形剤に対し，高度の，致死的な，又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者。
- HCV 感染に対する治療薬の投与歴のある患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
GLE/PIB	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/40 mg	[redacted]

投与期間：
投与群 A の被験者には，GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与。
投与群 B の被験者には，SOF 400 mg + DCV 60 mg 1 日 1 回を 12 週間投与。
投与群 C の被験者には，GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
Sofosbuvir	Gilead	Oral	Tablet	400 mg	[redacted]
Daclatasvir	Bristol-Myers Squibb	Oral	Tablet	30 mg	[redacted]

	60 mg	[redacted]

a. Daclatasvir 30 mg tablet bulk lots [redacted] and [redacted] were shipped to the sites, but no subjects took tablets from these lots.

評価基準：

有効性：

投与 1 日から投与終了後 24 週間までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

治験薬を投与したすべての被験者について，次世代シーケンス（以下「NGS」）により評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位（投与群 A 及び投与群 C：非構造たん白質 3［以下「NS3」］及び非構造たん白質 5A［以下「NS5A」］，投与群 B：NS5A のみ）の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。

SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較

3）投与群 A 及び投与群 C において，NGS により評価した HCV のウイルス耐性の持続性

薬物動態：

GLE，PIB，SOF，SOF の一次代謝産物（以下，「GS-331007」）及び DCV の血漿中濃度を被験者及び投与群ごとに表に示した。評価時点及び来院日別の要約統計量を算出した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目はSVR12（HCV RNA量が治験薬の実際の最終投与日から12週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）を達成した被験者の割合とした。SVR12を達成したintention-to-treat（以下「ITT」）集団の被験者の割合を投与群ごとに算出し，各投与群のSVR12率及びSVR12率の差（投与群A－投与群B及び投与群C－投与群A）の両側信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。

差（投与群A－投与群B）の信頼区間の下限が非劣性マージンの-6%を上回った場合又は投与群Aにおける SVR12率の信頼区間の下限が92%を上回った場合，12週間投与（投与群A）の標準治療（SOF＋DCV）に対する SVR12率における非劣性が検証されるとした。投与群Cの投与群Aに対する非劣性も同様に定義した。1つ目と2つ目の主要目的を設定することによる多重性はHochberg法を用いて制御した。

主要解析の比較結果を裏付けるため，治験実施計画書に適合した集団に基づく解析も実施した。

その他の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中にHCV RNA量が最低値より1 $\log_{10}$ IU/mLを超えて増加したことが確認された場合，投与中にHCV RNA量がLLOQ未満に低下した後100 IU/mL以上に増加したことが確認された場合，又は6週間以上の投与の終了時にHCV RNA量がLLOQ以上であった場合）に至った被験者の割合
- 後観察期中に再燃（予定どおり投与を終了し，終了時にHCV RNA量がLLOQを下回った被験者で，投与終了時から最終投与後12週間までにHCV RNA量がLLOQ以上と確認された場合［Relapse12］；再感染が認められた被験者は除外）が認められた被験者の割合

SVR12率における群間差（投与群A－投与群B）の信頼区間の下限が0%を上回った場合，投与群Aの投与群Bに対する優越性は検証されるとした。

投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃が認められた被験者の割合を投与群ごと及び群間差について要約し，各投与群の割合と群間差の両側95%信頼区間を示した。別途記載しない限り，Wilsonスコア法を用いて算出した信頼区間を用いて各投与群の要約及び群間比較の要約を示した。これらの評価項目については，仮説検定を実施しないため，固定順検定手順の対象ではなかった。

ウイルス学的耐性：

ベースライン時に被験者から取得した全サンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンス又はNGSにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位又は主要なアミノ酸部位の変異をサブタイプごとの適切な標準プロトタイプ配列と比較し，変異の認められる被験者の割合を算出した。

2）ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12率を比較した。

HCVジェノタイプ／サブタイプ：

正確なHCVのサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべてのHCV配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：

SVR12率及びRelapse12率を部分集団変数（HCV GT3のサブタイプ，インターロイキン28B遺伝子型，ベースライン時のHCV RNA量等）により分類し示した。

薬物動態：

GLE，PIB，SOF，GS-331007及びDCVの各血漿中濃度を被験者及び投与群ごとに表に示した。被験者ごとに結果を集計し，各投与群のサンプル採取時点ごとに要約統計量を算出した。GLE，PIB，SOF，GS-331007及びDCVの各血漿中濃度を要約した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた，各投与群の被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を投与群ごとに記述統計量で要約した。毒性グレード及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後の投与中に認められた被験者数及び割合を要約した。

要約 / 結論

有効性：

ITT 集団における SVR12 率は，投与群 A で 95.3%（222/233 例），投与群 B で 96.5%（111/115 例），投与群 C で 94.9%（149/157 例）であった。

表 1. 有効性主要評価項目：各投与群の SVR12（ITT 集団）

	Arm A N = 233	Arm B N = 115	Arm C N = 157
SVR_{12}, n/N (%)	222/233 (95.3)	111/115 (96.5)	149/157 (94.9)
95% CI	92.6, 98.0	93.2, 99.9	91.5, 98.3
Nonresponse, n/N (%)	11/233 (4.7)	4/115 (3.5)	8/157 (5.1)
Reasons for nonresponse, n/N (%)			
Virologic failure	4/233 (1.7)	1/115 (0.9)	6/157 (3.8)
On-treatment virologic failure	1/233 (0.4)	0/115	1/157 (0.6)
Relapse	3/222 (1.4)	1/114 (0.9)	5/150 (3.3)
Nonvirologic failure	7/233 (3.0)	3/115 (2.6)	2/157 (1.3)
Premature study drug discontinuation	4/233 (1.7)	1/115 (0.9)	0/157
HCV reinfection	0/233	0/115	0/157
Missing SVR_{12} data	3/233 (1.3)	2/115 (1.7)	2/157 (1.3)
Other	0/233	0/115	0/157

Arm A: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

Arm B: SOF 400 mg + DCV 60 mg QD for 12 weeks

Arm C: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 8 weeks

CI = confidence interval; DCV = daclatasvir; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SOF = sofosbuvir; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

投与群 A と投与群 B の比較では，群間差（投与群 A – 投与群 B）の 95%信頼区間の下限は–5.6%であり，非劣性マージンの–6%を上回り，投与群 A における SVR12 率の 95%信頼区間の下限は 92%を上回った。したがって，

ITT 集団において，SVR12 率に基づき，標準治療である SOF + DCV の 12 週間投与（投与群 B）に対する GLE/PIB の 12 週間投与（投与群 A）の非劣性が検証された。

表 2. 有効性主要評価項目：GLE/PIB の 12 週間投与と SOF + DCV との SVR12 の比較（ITT 集団及び治験実施計画書に適合した集団）

	ITT Population		Per Protocol Population	
Assessment	Arm A N = 233	Arm B N = 115	Arm A N = 230	Arm B N = 113
SVR_{12}, n/N (%)	222/233 (95.3)	111/115 (96.5)	222/230 (96.5)	111/113 (98.2)
95% CI	92.6, 98.0	93.2, 99.9	94.2, 98.9	95.8, 100.0
Treatment difference (95% CI)	−1.2 (−5.6, 3.1)		−1.7 (−5.1, 1.7)	
Threshold for within Arm A	92%		92%	
Non-inferiority margin	−6%		−6%	

Arm A: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

Arm B: SOF 400 mg + DCV 60 mg QD for 12 weeks

CI = confidence interval; DCV = daclatasvir; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SOF = sofosbuvir; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

投与群 C と投与群 A の比較では，群間差（投与群 C − 投与群 A）の 97.5%信頼区間の下限は−5.4%であり，非劣性マージンの−6%を上回った。したがって，ITT 集団において，GLE/PIB の 12 週間投与（投与群 A）に対する GLE/PIB の 8 週間投与（投与群 C）の非劣性が検証された。

表 3. 有効性主要評価項目：GLE/PIB の 8 週間投与と 12 週間投与との SVR12 の比較（ITT 集団及び治験実施計画書に適合した集団）

	ITT Population		Per Protocol Population	
Assessment	Arm C N = 157	Arm A N = 233	Arm C N = 152	Arm A N = 225
SVR_{12}, n/N (%)	149/157 (94.9)	222/233 (95.3)	146/152 (96.1)	221/225 (98.2)
95% CI	91.5, 98.3	92.6, 98.0	93.0, 99.1	96.5, 99.9
Treatment difference (97.5% CI)	−0.4 (−5.4, 4.6)		−2.2 (−6.2, 1.9)	
Treatment difference (95% CI)	−0.4 (−4.8, 4.0)		−2.2 (−5.7, 1.4)	
Threshold for within Arm C	92%		92%	
Non-inferiority margin	−6%		−6%	

Arm A: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

Arm C: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 8 weeks

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

ウイルス学的耐性：

ベースライン時に NS3 の主要なアミノ酸部位（155，156 又は 168 位）に変異が認められた被験者の割合は，投与群 A 及び投与群 C でそれぞれ 1.8%（4/228 例）及び 1.3%（2/155 例）であった。ベースライン時に NS5A の主要なアミノ酸部位（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）に変異が認められた被験者の割合は，投与群 A 及び投与群 C でそれぞれ 19.2%（44/229 例）及び 27.7%（43/155 例）であった。ベースライン時に NS3 及び NS5A の両領域に変異が認められた被験者の割合は，投与群 A 及び投与群 C でそれぞれ 1.3%（3/228 例）及び 1.3%（2/155 例）であった。

本試験の被験者では，ベースライン時の NS3 の変異と Y93H 変異を含む大部分の NS5A の変異による治療転帰への明らかな影響は認められなかった。NS5A の A30K 変異は SVR12 率の若干の低下と関連があると考えられた。

薬物動態：

未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者における GLE 及び PIB の薬物動態学的曝露量を要約した。GLE 及び PIB の濃度は投与後速やかに上昇し，それぞれ約 4 時間後及び 7 時間後に最高濃度に到達した。GLE 及び PIB は共に軽微な蓄積が投与期に認められた。本試験で認められた SOF，GS-331007 及び DCV の薬物動態についても要約した。

安全性：

有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が発現した被験者の割合は，投与群間で同程度であった。被験者の大部分に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，全体で最も多く発現した事象（10.0%以上）は頭痛，疲労及び悪心であった。被験者 2 例（投与群 A：1 例，投与群 B：1 例）に治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象（投与群 A：片頭痛，投与群 B：易刺激性）が認められた。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。被験者 2 例は後観察期中に試験治療下以外で発現した重篤な有害事象の死亡（投与群 B）及び偶発的過量投与（投与群 C）により死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，レクリエーション薬物の過量投与と関連していた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（投与群 A：3 例，投与群 B：1 例）に認められた。このうちの 2 例（投与群 A 及び投与群 B：各 1 例）では，有害事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

ベースラインと比較して投与期に悪化したグレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者はごく少数であった。グレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者のほとんどでは，単発的な所見であり，臨床的に意義があると判断された所見はなかった。臨床的に意義があると判断されたアラニンアミノトランスフェラーゼ及び / 又はビリルビンの増加は認められなかった。薬物性肝障害や肝代償不全の症例は認められなかった。尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論：

未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者における本試験の結果は以下のとおりであった。

- SVR12 率において，SOF + DCV 投与に対する GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回の 12 週間投与の非劣性が示された。
- SVR12 率において，GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回の 12 週間投与に対する 8 週間投与の非劣性が

示された。

- ウイルス学的治療不成功に至った割合は投与群をとおして低かった。
- 未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者における GLE 及び PIB の薬物動態学的曝露量を要約した。GLE 及び PIB の濃度は投与後速やかに上昇し，それぞれ約 4 時間後及び 7 時間後に最高濃度に到達した。GLE 及び PIB は共に軽微な蓄積が投与期に認められた。本試験で認められた SOF，GS-331007 及び DCV の薬物動態についても要約した。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。GLE/PIB 投与時の安全性プロファイル及び忍容性は SOF + DCV 投与時と同様であった。

M14-868 試験

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5, or 6 Infection (SURVEYOR-II)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：81 施設（オーストラリア，カナダ，フランス，韓国，ニュージーランド，台湾，英国及び米国）	
公表文献：全文 1 報，抄録 5 報	
治験期間： 治験開始日：2014 年 9 月 19 日 治験終了日：2016 年 10 月 25 日	開発のフェーズ：II

目的：

本試験のパート 1 から 4 の主要な目的は，HCV ジェノタイプ（以下「GT」）2，3，4，5 又は 6 に感染した成人患者（肝硬変の有無を問わない）にリバビリン（以下「RBV」）併用又は非併用下でグレカプレビル（以下「GLE」）及びピブレンタスビル（以下「PIB」）を併用投与したときの有効性及び安全性を評価することであった。更にパート 4 において，主要な目的として直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の患者を対象に，GLE/PIB を併用投与したときの有効性（投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効［SVR12］）を，ソホスブビル（以下「SOF」）＋RBV の投与で報告された SVR12 率と比較し，評価した。

本試験全体の副次的な目的は，これらの治療レジメンでの GLE，PIB 及び RBV の薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は第 II 相，無作為化，非盲検，複数パート，多施設共同，拡大試験であった。本試験は 4 つの独立したパートで構成され，パート 1 及びパート 2 は本試験の探索的パートであり，パート 3 及びパート 4 は本試験の検証的パートであった。

パート 1 において，未治療及び既治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変被験者を 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けた。

投与群 A：GLE 300 mg 1 日 1 回＋PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 B：GLE 200 mg 1 日 1 回＋PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 C：GLE 200 mg 1 日 1 回＋PIB 120 mg 1 日 1 回＋RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（体重による）1 日 2 回を 12 週間投与

パート 1 において，未治療及び既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者を 4 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為に割付けた。

投与群 D：GLE 300 mg 1 日 1 回＋PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 E：GLE 200 mg 1 日 1 回＋PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 F：GLE 200 mg 1 日 1 回＋PIB 120 mg 1 日 1 回＋RBV 1000 mg/日又は 1200 mg/日（体重による）1 日 2 回を 12 週間投与

投与群 G：GLE 200 mg 1 日 1 回＋PIB 40 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

パート 1 では，HCV の前治療歴（未治療又は既治療）により被験者を層別化した。

パート 2 の投与群は，パート 1 のすべての被験者が投与終了後 4 週に到達した時点で，パート 1 の投与群 A–G のデータについて事前に定めた安全性及び有効性の基準に基づき組入れ可否を判断することとした。組入れ可能とした投与群のうち，どの投与群を組入れるかは治験依頼者が決定することとした。パート 1 の結果が良好であ

ったため，治験実施計画書に基づき，計画したパート 2 のすべての投与群を組入れ可能と判断した。治験依頼者は，パート 2 の投与群 J，L，O 及び P への組入れを決定した。

パート 2 において，未治療及び既治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変被験者を組入れた。

投与群 J：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

パート 2 において，未治療及び既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者を組入れた。

投与群 L 未治療：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

投与群 L 既治療：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

パート 2 において，未治療の HCV GT3 に感染した肝硬変被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。

投与群 O：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 P：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回 + RBV 800 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

パート 3 の投与群は，パート 2 の投与群 L（既治療コホート）及び投与群 O（未治療コホート）の該当するすべての被験者が投与終了後 4 週に到達した時点で，投与群 L 及び O の有効性データについて事前に定めた基準に基づき，HCV GT3 感染被験者の組入れ可否を判断することとした。組入れ可能とした投与群のうち，非肝硬変及び / 又は肝硬変被験者のどの投与群をパート 3 に組入れるかは治験依頼者が決定することとした。

パート 3 では，すべての適格基準を満たした非肝硬変及び / 又は肝硬変の被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。無作為化は肝硬変の有無及び肝硬変被験者の HCV の前治療歴（未治療又は既治療）により層別化した。

パート 2 で確認されたデータ及び事前に規定した有効性の基準に基づき，HCV GT3 のすべてのコホート（非肝硬変及び肝硬変）について，パート 3 の投与群 Q 及び投与群 R に組入れ可能と判断した。

パート 3 において，未治療の HCV GT3 に感染した肝硬変被験者のみを組入れた。

投与群 Q：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

パート 3 において，既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。

投与群 Q：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 R：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 16 週間投与

パート 3 において，既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変被験者のみを組入れた。

投与群 R：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 16 週間投与

パート 4 では，未治療及び既治療の HCV GT2（約 100 例）及び HCV GT4–6（約 60 例）に感染した非肝硬変被験者を組入れた。

投与群 S：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

安全性及び有効性は試験期間をとおして評価した。

後観察期には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性，HCV RNA 量，並びに耐性に関連する変異の発現及び / 又は持続を観察した。計画した試験期間（スクリーニング期を除く）は無作為化されたすべての被験者で最大 40 週間とした。

被験者数 (計画時と解析時)：

計画時：最大 685 例（パート 1：約 175 例，パート 2：約 150 例，パート 3：約 200 例，パート 4：約 160 例）

解析時：692 例（パート 1：195 例，パート 2：162 例，パート 3：131 例，パート 4：203 例）の被験者を無作為に割付け，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上，70 歳以下（パート 1 及びパート 2）又は 18 歳以上（パート 3 及びパート 4）の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は承認された避妊法を使用中の患者）。

- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT2（パート 1，2 又は 4），HCV GT3（パート 1，2 又は 3）又は HCV GT4–6（パート 4）の感染が確認されている患者。
- 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であり，かつスクリーニング時に HCV RNA 及び抗 HCV 抗体が陽性であった患者。
  - スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり，かつ肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した患者（又は組入れ前に実施した肝生検で，C 型慢性肝炎を示す所見が得られた患者）。
- 次のいずれかに該当する患者：
  - 未治療の患者（すべての投与群）：HCV 感染に対する治療薬を投与されたことがない患者（パート 3 の非肝硬変被験者には適用せず）。
  - 既治療の患者（パート 1，3 及び 4 のすべての投与群，パート 2 の投与群 L）：pegIFN/RBV 既治療の患者（パート 1 及びパート 2），RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法（パート 3 及びパート 4）既治療の患者
  - 実施医療機関の基準に従って肝硬変が認められないことが記録されている患者（パート 1：すべての投与群の被験者，パート 2：投与群 J 及び投与群 L の被験者，パート 3：投与群 Q 及び投与群 R の被験者［該当する場合］，パート 4：投与群 S），又は肝硬変が記録されている患者（パート 2 の GT3 感染被験者の投与群 O 及び投与群 P，並びにパート 3 の投与群 Q 及び投与群 R［該当する場合］）

主要除外基準：

- 治験薬のいずれかに対し，高度の，致死的な，又はその他の臨床的に重大な過敏症の既往歴を有する患者。
- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL 以下（パート 1 又はパート 2）若しくは 1000 IU/mL 以下（パート 3 又はパート 4），又は定量不能若しくは検出不能（全パート）であった患者。
- SOF を除く DAA による HCV の治療歴がある患者（パート 3 及び 4 のみ）。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE，PIB 若しくは RBV（パート 1 及びパート 2），又は GLE/PIB 配合錠（パート 3 及びパート 4）の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
- パート 2 及びパート 3 の肝硬変患者の場合：過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C（スコア：> 6）の臨床所見が認められた患者，又は腹水（身体所見で判明した場合），静脈瘤出血，門脈圧亢進症若しくは腹水に対する β 遮断薬若しくは利尿薬の使用，肝性脳症など，肝代償不全の病歴を有する患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Dosage Form/Mode of Administration	Bulk Lot Number
GLE (Parts 1 and 2 only)	AbbVie	100 mg tablet/oral	[redacted]
PIB (Parts 1 and 2 only)	AbbVie	40 mg tablet/oral	[redacted]
GLE/PIB (Parts 3 and 4 only)	AbbVie	100 mg tablet/ 40 mg tablet/oral	[redacted]
RBV (Part 1) (Parts 1 and 2 only)	Roche or Generic Manufacturer	200 mg tablet/oral	[redacted]

投与期間：
RBV 併用又は非併用下で GLE 及び PIB（又は GLE/PIB）を 8，12 又は 16 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
該当せず。

評価基準：

有効性：

投与1日から投与終了後24週間までの各時点で，IU/mL単位の血漿中HCV RNA量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

治験薬を投与したすべての被験者について，ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。

治験薬を投与したがSVR12を達成せず，ベースライン後のサンプルでHCV RNA量が1000 IU/mL以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンス又はディープヌクレオチドシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的な耐性に関連するアミノ酸変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較

3）ポピュレーションシーケンス又はディープヌクレオチドシーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性

患者報告アウトカム：

EuroQol 5項目5段階健康状態評価尺度（EQ-5D-5L）を使用して健康状態を評価した。Chronic HCV Treatment Satisfaction Instrument（HCVTSat）を使用して治療満足度を評価した。C型肝炎による労働生産性と活動性障害の質問票（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Hepatitis C［WPAI：C型肝炎］）を使用して，HCVによる労働及び活動性への障害度を評価した。疲労強度尺度（FSS）を使用して，疲労の重症度及び疲労による生活様式や活動への影響を評価した。Short Form 36 Version 2 Health Status Survey（SF-36v2）を使用して，機能面での健康及び全体的健康感を評価した。

薬物動態：

GLE，PIB及びRBVの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者及び投与群ごとに表に示した。集中的な薬物動態サンプル採取を実施した日の測定時点及び来院日別の要約統計量を算出した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目はSVR12（HCV RNA量が治験薬の実際の最終投与日から12週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）を達成した被験者の割合とした。投与群ごと又は投与群内の集団ごと（投与群Q及び投与群Rの既治療の非肝硬変被験者等）にSVR12を達成した被験者数とその割合を求め，Wilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間と共に要約した。

パート4では，GLE/PIBの投与後にSVR12を達成した，DAA未治療のHCV GT2に感染した非肝硬変被験者の割合は，正規近似により算出したその両側95%信頼区間の下限が89%を上回った場合，現行の標準治療（SOF + RBVの12週間投与）での95%のSVR12率に対する非劣性が検証されるとした。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与終了後4週時点の持続性ウイルス学的著効（SVR4）を達成した被験者の割合
- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中にHCV RNA量がLLOQ未満に低下した後LLOQ以上に増加したことが確認された場合，投与中にHCV RNA量が最低値より1 $\log_{10}$ IU/mLを超えて増加

したことが確認された場合，又は6週間以上の投与の終了時にHCV RNA量がLLOQ以上であった場合）に至った被験者の割合

- 後観察期中に再燃（投与を終了し，終了時にHCV RNA量がLLOQを下回った被験者で，投与終了時から最終投与後12週間までにHCV RNA量がLLOQ以上と確認された場合，再感染［Relapse12］が認められた被験者は除外）が認められた被験者の割合

投与群ごとに各副次評価項目に該当した被験者数とその割合を求め，Wilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間とともに要約した。

ウイルス学的耐性：

ベースライン時に被験者から取得した全サンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンス又はNGSにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位又は主要なアミノ酸部位の変異をサブタイプごとの適切な標準プロトタイプ配列と比較し，変異の認められる被験者の割合を算出した。

2）ベースライン時に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12率を比較した。ウイルス学的治療不成功に至った被験者について，ベースライン後の評価時点でポピュレーションヌクレオチドシーケンス又はNGSにより確認された変異をそれぞれのベースライン時の配列及びサブタイプごとの標準プロトタイプ配列と比較した。

HCVジェノタイプ / サブタイプ：

正確なHCVのサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべてのHCV配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：

SVR12を達成した被験者の割合を部分集団変数（HCV GT2，3，4，5及び6のサブタイプ，インターロイキン28B遺伝子型，HCVの前治療歴，ベースライン時のHCV RNA量等）により分類し示した。

薬物動態：

GLE，PIB及びRBVの血漿中濃度を被験者及び投与群ごとに表に示した。集中的な薬物動態サンプル採取を実施した日の測定時点及び来院日別の要約統計量を算出した。

安全性：

治験薬を1回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。安全性の要約は投与群ごとに示した。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後30日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAEグレード1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を要約した。また，毒性グレード及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後の投与中に認められた被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。

要約 / 結論

有効性及びウイルス学的耐性：

パート 1 及び 2

有効性

- HCV GT2 に感染した非肝硬変被験者に GLE 及び PIB 1 日 1 回を 8 週間又は 12 週間投与したところ，検討したすべての用量で高い有効性（SVR12 率：96%–100%）が認められ，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。
- HCV GT3 に感染した被験者（肝硬変の有無を問わない）では，GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回の投与レジメンで SVR12 率が高く，最大の有効性が認められた。
  - 未治療の HCV GT3 に感染した被験者（肝硬変の有無を問わない）に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，高い有効性（SVR12 率：98%）が認められた。非肝硬変の被験者で投与期間を 8 週間に短縮した場合も同様に高い有効性（SVR12 率：97%）が認められた。ウイルス学的治療不成功は認められなかった。
  - GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回の 12 週間投与では，既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者で未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者と比較して再燃率が高かったことから（8% vs 0%），既治療例では投与期間の延長により有効性が改善する可能性が示された。
- GLE 及び PIB の有効性は，RBV の併用有無にかかわらず，GT2 感染被験者及び GT3 感染被験者のいずれにおいても同様に高かったことから，このレジメンでは SVR 率の改善に RBV の併用は不要である可能性が示された。
- HCV GT2 に感染した被験者及び未治療の HCV GT3 に感染した被験者に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回を投与したところ，ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（HCV のサブタイプ，ベースライン時の HCV RNA 量，線維化ステージ，ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無等）にかかわらず，高い有効性が認められた。
- SVR12 達成後に再燃が認められた被験者はいなかった。

ウイルス学的耐性

パート 1 及び 2 の全投与群の HCV GT2 感染被験者では，ベースライン時に主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は，NS3 が 0.8%（1/125 例），NS5A が 72.0%（90/125 例）であった。HCV GT2 感染被験者ではウイルス学的治療不成功が認められなかったことから，HCV GT2 感染被験者ではベースライン時の変異による治療効果への影響はないことが示された。

パート 1 及び 2 の全投与群の HCV GT3 感染被験者では，ベースライン時に主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は，NS3 が 3.1%（7/229 例），NS5A が 22.3%（51/229 例）であった。パート 1 及び 2 でウイルス学的治療不成功に至った HCV GT3a 感染被験者 10 例中 8 例（80%）に，ベースライン時に NS3 及び / 又は NS5A の特徴的なアミノ酸部位に変異が認められた。しかしながら，変異が認められた被験者の割合が低いことに加え，各投与群でウイルス学的治療不成功に至った被験者が少数であったことから，HCV GT3a 感染被験者においてベースライン時の変異が治療転帰に及ぼす影響の傾向は評価できなかった。

パート 3

有効性

SVR12 率は未治療の肝硬変被験者での 12 週間投与で 98%（39/40 例），既治療の肝硬変被験者での 16 週間投与で 96%（45/47 例）であり，未治療の肝硬変被験者ではウイルス学的治療不成功は認められなかった。既治療の非肝硬変被験者では，SVR12 率は 12 週間投与（投与群 Q）及び 16 週間投与（投与群 R）でそれぞれ 91%（20/22 例）及び 95%（21/22 例）であり，統計学的有意差は認められなかった。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）- パート 3（ITT 集団の HCV GT3 感染被験者）

	Number (%) of GT3-Infected Subjects Treated with GLE/PIB 300 mg/120 mg QD			
	No Cirrhosis		Cirrhosis	
	TE		TN	TE
Assessment	Arm Q × 12 Weeks N = 22	Arm R × 16 Weeks N = 22	Arm Q × 12 Weeks N = 40	Arm R × 16 Weeks N = 47
SVR_{12}, n/N (%)	20/22 (90.9)	21/22 (95.5)	39/40 (97.5)	45/47 (95.7)
95% CI	(72.2, 97.5)	(78.2, 99.2)	(87.1, 99.6)	(85.8, 98.8)
Nonresponse, n/N (%)	2/22 (9.1)	1/22 (4.5)	1/40 (2.5)	2/47 (4.3)
Reason for nonresponse, n/N (%)				
Virologic failure	2/22 (9.1)	1/22 (4.5)	0/40	2/47 (4.3)
On-treatment virologic failure	0/22	0/22	0/40	1/47 (2.1)
Relapse	2/22 (9.1)	1/22 (4.5)	0/39	1/46 (2.2)
Nonvirologic failure	0/22	0/22	1/40 (2.5)	0/47
Premature study drug discontinuation	0/22	0/22	0/40	0/47
HCV reinfection	0/22	0/22	0/40	0/47
Missing SVR_{12} data	0/22	0/22	1/40 (2.5)	0/47
Other	0/22	0/22	0/40	0/47

CI = confidence interval; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR_{12} = sustained virologic response 12 weeks postdosing; TE = treatment-experienced; TN = treatment-naïve

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

ウイルス学的耐性

ベースライン時に NS3 の主要なアミノ酸部位（155，156 又は 168 位）に変異が認められた被験者の割合は，HCV GT3 感染被験者で 1.6%（2/129 例）であった。NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）に変異が認められた被験者の割合は，HCV GT3 感染被験者で 18.6%（24/129 例）であった。12 週間の投与群 Q2 及び 16 週間の投与群 R1 の既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者では，NS3 の主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者はいなかった。NS5A の主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は，既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者では，12 週間の投与群 Q2（6/22 例，27.3%）で 16 週間の投与群 R1（3/21 例，14.3%）と比較して高かった。

12 週間及び 16 週間投与した未治療及び既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変被験者では，ベースライン時の変異の存在による治療効果への影響は認められなかった。

12 週間の投与群 Q2 及びは 16 週間の投与群 R1 の既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者では，ベースライン時に NS5A の主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者で同様に SVR12 率が低かった（投与群 Q2：

4/6 例，66.7%，投与群 R1：2/3 例，66.7%）。しかしながら，投与群 R の既治療の被験者全体（肝硬変の有無を問わない）で検討すると，NS5A の変異が認められた被験者での SVR12 率は 16 週間投与（8/9 例，88.9%）が 12 週間投与と比較して高かった。ウイルス学的治療不成功に至った既治療の非肝硬変被験者 2 例にベースライン時の A30K 変異が認められた。既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者で A30K 変異が認められた被験者の割合は，12 週間の投与群 Q2（4.5%，1/22 例）及び 16 週間の投与群 R1（4.8%，1/21 例）の両群で低かった。パート 3 及び本試験の投与群全体（5.3%，19/358 例）の HCV GT3 感染被験者で A30K が認められた被験者の割合が低かったこと及び既治療の HCV GT3 感染被験者で高い SVR12 率が認められたことから，A30K 変異がこの集団の治療転帰に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

パート 4

有効性

全体として，HCV GT2 及び HCV GT4–6 に感染した非肝硬変の被験者に 8 週間投与したときの SVR12 率は 97%（196/203 例）であり，再燃率は 1%（2/201 例）であった。SVR12 率の 95%信頼区間の下限は 89%を上回ったため，DAA 未治療の HCV GT2 感染被験者において，8 週間投与の標準治療（SOF ＋RBV の 12 週間投与）に対する非劣性が検証された。HCV GT4–6 感染被験者では，各ジェノタイプでの SVR12 率はいずれも 90%以上であり，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。

表 2. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）- パート 4（ITT 集団の HCV GT2 感染被験者及び HCV GT4-6 感染被験者）

	Arm S GLE/PIB 300 mg/120 mg QD × 8 Weeks	
Assessment	GT2-Infected, No Cirrhosis, TN and TE N = 145[a]	GT4 – 6-Infected, No Cirrhosis, TN and TE N = 58
SVR_{12}, n/N (%)	142/145 (97.9)	54/58 (93.1)
95% CI	94.1, 99.3	83.6, 97.3
Nonresponse, n/N (%)	3/145 (2.1)	4/58 (6.9)
Reason for nonresponse, n/N (%)		
Virologic failure	2/145 (1.4)	0/58
On-treatment virologic failure	0/145	0/58
Relapse	2/144 (1.4)	0/57
Nonvirologic failure	1/145 (0.7)	4/58 (6.9)
Premature study drug discontinuation	1/145 (0.7)	1/58 (1.7)
HCV reinfection	0/145	0/58
Missing SVR_{12} data	0/145	3/58 (5.2)
Other	0/145	0/58

CI = confidence interval; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR_{12} = sustained virologic response 12 weeks postdosing; TE = treatment-experienced; TN = treatment-naïve

a. This number includes 2 subjects who enrolled as HCV GT2 who were later determined to be GT1 based on phylogenetic analysis of baseline sequence.

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation,

if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

ウイルス学的耐性

ベースライン時に NS3 の主要なアミノ酸部位（155，156 又は 168 位）に変異が認められた被験者の割合は，HCV GT2，4 及び 6 感染被験者でそれぞれ 0.8%（1/125 例），2.4%（1/41 例）及び 0%（0/6 例）であった。NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）に変異が認められた被験者の割合は，HCV GT2，4 及び 6 感染被験者でそれぞれ 76.2%（96/126 例），43.9%（18/41 例）及び 57.1%（4/7 例）であった。HCV GT5 感染被験者 1 例は，ウイルス学的耐性に関するデータは得られたがベースライン時の NS3 及び NS5A の変異に関するデータがなかった。

本試験のパート 4 の被験者では，HCV のジェノタイプ / サブタイプを問わず，ベースライン時の変異の存在による治療効果への影響は認められなかった。

安全性：

パート 1 及びパート 2：

RBV 併用又は非併用下で GLE 及び PIB を投与したところ，忍容性は良好であった。有害事象の発現頻度は検討した用量間で同程度であり，いずれの有害事象についても用量依存性は認められなかった。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，全体で最も多く発現した 3 つの事象は頭痛，疲労及び悪心であった。これらの事象は RBV を含むレジメンで発現頻度が高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象の発現はまれであり（1%未満），死亡に至った有害事象なかった。臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現頻度は低く，投与中止に至ったものはなかった。薬物性肝障害や肝代償不全の症例は認められなかった。RBV 非併用下で最高用量の GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を投与した肝硬変の被験者を含め，治験薬の投与期間（8 週間又は 12 週間）や肝硬変の有無にかかわらず，安全性プロファイルは同様であった。安全性シグナルは認められなかった。

パート 3：

固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，忍容性は良好であった。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，全体で最も多く発現した 3 つの事象は疲労，頭痛及び悪心であった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現頻度は低く，投与中止に至ったものはなかった。薬物性肝障害や肝代償不全の症例は認められなかった。治験薬の投与期間（12 週間又は 16 週間）や肝硬変の有無にかかわらず，安全性プロファイルは同様であった。安全性シグナルは認められなかった。

パート 4：

固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を非肝硬変の被験者に 8 週間投与したところ，忍容性は良好であった。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，全体で最も多く発現した 3 つの事象は疲労，頭痛及び悪心であった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現頻度は低く，投与中止に至ったものはなかった。薬物性肝障害や肝代償不全の症例は認められなかった。安全性シグナルは認められなかった。

結論：

パート 1 及びパート 2（探索的）

- GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回の投与は RBV を併用する必要なく，最大の有効性を示した。HCV GT2 に感染した非肝硬変被験者及び未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変被験者に 8 週間投与したところ，高い有効性が認められ，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。再燃率は，既治療の HCV GT3 感染被験者でやや高かった。
- 至適用量では，ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（サブタイプ，ベースライン時の HCV RNA 量，線維化ステージ，ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無等）にかかわらず，HCV GT2 感染被験者及び未治療の GT3 感染被験者で高い有効性が認められた。
- GLE 及び PIB の投与は良好な安全性プロファイルを示し，検討したすべての用量（GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回を投与した肝硬変の被験者を含む）で忍容性は良好であった。ほとんどの有害事象は軽度であり，臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現はまれであり，有害事象による投与中止及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象の発現頻度は共に低かった。発現頻度の高かった有害事象は，RBV を含むレジメンでより多く認められた。安全性プロファイルは肝硬変の被験者と非肝硬変の被験者で同様であった。

パート 3（検証的）

- 未治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したところ，高い有効性（SVR12 率：98%）が認められ，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。
- 既治療の HCV GT3 に感染した被験者（肝硬変の有無を問わない）に GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回 16 週間投与したところ，高い有効性（SVR12 率：> 95%）が認められ，再燃率は 2%–5%と低かった。非肝硬変被験者では短い投与期間の 12 週間の投与で SVR12 率がやや低く（91%），再燃率がやや高い（9%）結果となった。
- 未治療の HCV GT3 に感染した肝硬変被験者での 12 週間投与と既治療の HCV GT3 に感染した被験者（肝硬変の有無を問わない）での 16 週間投与は，ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（ベースライン時の HCV RNA 量，前治療の種類［IFN 製剤又は SOF を用いた前治療］，サブタイプ，線維化ステージ，ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無等）にかかわらず，同様に高い有効性が認められた。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。ほとんどの有害事象は軽度であり，臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現はまれであり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。安全性プロファイルは，投与期間（12 週間及び 16 週間）や肝硬変の有無にかかわらず同様であった。

パート 4（検証的）

- 未治療又は既治療の HCV GT2 及び HCV GT4–6 に感染した非肝硬変被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与したところ，高い有効性（SVR12 率：97%）が認められ，再燃率は 12 週間投与と同様に低かった（1%）。DAA 未治療の HCV GT2 に感染した被験者において，8 週間投与の現行の標準治療（SOF + RBV の 12 週間投与）に対する非劣性が示された。HCV GT4–6 感染被験者でウイルス学的治療不成功は認められなかった。
- ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（ベースライン時の HCV RNA 量，前治療歴，前治療の種類［IFN 製剤又は SOF を用いた前治療］，サブタイプ，線維化ステージ，ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無等）にかかわらず，高い有効性が認められた。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。ほとんどの有害事象は軽度であり，臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現はまれであり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。

薬物動態（パート 1–4）

- GLE の薬物動態学的曝露量は GLE 100 mg 錠と同用量の GLE/PIB 100 mg/40 mg [redacted]錠の投与後で同程度であった。GLE 300 mg の投与では，200 mg の投与と比較して約 1–2 倍曝露量が多かった。投与群 B，C，E 及び F（用量レベル：GLE 200 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回）での GLE の薬物動態学的曝露量は，投与群 G（用量レベル：GLE 200 mg 及び PIB 40 mg 1 日 1 回）での GLE の曝露量と同程度であった。GLE 100 mg 錠と同用量の GLE/PIB 100 mg/40 mg [redacted]錠を投与したとき，GLE の薬物動態学曝露量は肝硬変の被験者で非肝硬変の被験者と比較して約 1–2 倍が多かった。
- PIB の薬物動態学的曝露量は PIB 40 mg 錠と同用量の GLE/PIB 100 mg/40 mg [redacted]錠の投与後で同程度であった。PIB 120 mg の投与では，40 mg の投与と比較して約 2–3 倍曝露量が多かった。PIB 40 mg 錠と GLE/PIB 100 mg/40 mg [redacted]錠を GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回の用量レベルで投与したとき，PIB の薬物動態学曝露量は肝硬変の被験者と非肝硬変の被験者で同程度であった。

M13-583 試験

治験の標題： A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4)	
治験調整医師： [redacted]	
施設数 / 実施国名：31 施設（ベルギー，カナダ，フランス，イタリア，ポルトガル，スペイン，英国及び南アフリカ）	
公表文献：抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日：2015 年 11 月 25 日 治験終了日：2016 年 9 月 20 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）4，5 又は 6 に感染した成人患者にグレカプレビル（以下「GLE」）/ ピブレンタスビル（以下「PIB」）を 12 週間投与したときの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を達成した被験者の割合を評価することにより治療反応への影響を評価すること，及び GLE/PIB の安全性を評価することであった。

副次的な目的は，投与中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を評価することであった。

その他の目的は，この治療レジメンでの薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は，未治療又は既治療（リバビリン［以下「RBV」］併用若しくは非併用下でのインターフェロン［以下「IFN」］療法，RBV 併用若しくは非併用下でのペグインターフェロン［以下「pegIFN」］療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下でのソホスブビル［以下「SOF」］+ RBV 併用療法による前治療不成功）の HCV GT4，5 又は 6 に感染した非肝硬変の患者に GLE/PIB を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，単一群，非盲検，多施設共同試験であった。本試験はスクリーニング期，投与期及び後観察期で構成された。試験期間をとおして安全性と有効性を評価した。

後観察期には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性，HCV RNA 量，並びにウイルス耐性関連変異の発現及び / 又は持続を観察した。

計画した試験期間（スクリーニング期を除く）はすべての被験者で最大 36 週間とした。

被験者数 (計画時と解析時) ：

計画時：約 130 例

解析時：121 例の被験者を組入れ，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は承認された避妊法を使用中の患者）。
- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT4，5 又は 6 の感染が確認されている患者。
- 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者。
  - 肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した患者。

・ スクリーニングの 6 ヵ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者。

- HCV 未治療，あるいは RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功の患者。他の既承認薬又は治験薬による HCV の前治療歴は不可とした。
- 肝硬変が認められないことが記録されている患者。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE/PIB の投与対象の候補として不適当と判断した患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
GLE/PIB coformulation	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/ 40 mg	[redacted]

投与期間：

GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

該当せず。

評価基準：

有効性：

投与 1 日から投与終了後 24 週間までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

治験薬を投与したすべての被験者について，次世代シーケンス（以下「NGS」）により評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時の非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。実薬を投与したが SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較

3）NGS により評価したウイルス耐性の持続性

患者報告アウトカム：

EuroQol 5 項目 3 段階健康状態評価尺度を使用して健康状態を評価した。C 型肝炎による労働生産性と活動性障害の質問票（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Hepatitis C［WPAI：C 型肝炎］）を使用して，HCV による労働及び活動性への障害度を評価した。疲労強度尺度を使用して，疲労の重症度及び疲労による生活様式や活動への影響を評価した。Short Form 36 Version 2 Health Status Survey を使用して，機能面での健康及び全体的健康感を評価した。

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの値を表に示した。集中的な薬物動態サンプル採取を実施した日の測定時点別の要約統計量を算出した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目は SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）とした。Intention-to-treat（以下「ITT」）集団において，SVR12 を達成した被験者数及び割合を，二項分布の正規近似を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。SVR12 率が 100%の場合は，信頼区間の算出に Wilson スコア法を用いた。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中に HCV RNA 量が最低値より 1 $\log_{10}$ IU/mL を超えて増加したことが確認された場合，投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下した後 100 IU/mL 以上に増加したことが確認された場合，又は 6 週間以上の投与の終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった場合）に至った被験者の割合
- 後観察期中に再燃（予定どおり投与を終了し，終了時に HCV RNA 量が LLOQ を下回った被験者で，投与終了時から最終投与 12 週間後までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合；再感染は除外）が認められた被験者の割合

各副次評価項目に該当した被験者の割合を，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。

ウイルス学的耐性：

本試験において全サンプルを対象に NGS を用いて解析する，注目すべき遺伝子は非構造たん白質 3/4A 及び NS5A の全コード領域とした。ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）検出閾値を 2%又は 15%とした NGS により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位（及び主要なアミノ酸部位）の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。

2）ベースライン時に注目すべき NS3 及び NS5A の部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較した。

HCV ジェノタイプ / サブタイプ：

正確な HCV のジェノタイプ及びサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：

SVR12 を達成した被験者及び投与終了時から最終投与後 12 週間までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された（以下「Relapse12」）被験者の割合を，部分集団変数（HCV ジェノタイプのサブタイプ［4，5 又は 6］，HCV の前治療歴，インターロイキン 28B 遺伝子型及びベースライン時の HCV RNA 量等）に基づき，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に算出した。

薬物動態：

GLE 及び PIB の各血漿中濃度を被験者ごとに表に示した。集中的な薬物動態サンプル採取を実施した日の測定時点別の要約統計量を算出した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。

臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を記述統計量で要約した。潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断する臨床検査値若しくはバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準又は毒性グレードに該当した値がベースライン後の投与中に認められた被験者数及び割合を要約した。

要約 / 結論

有効性：

GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，ITT 集団において SVR12 を達成した被験者の割合は 99.2%（120/121 例）であった。投与中のウイルス学的治療不成功又は後観察期中の再燃は認められなかった。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

Assessment	GLE/PIB (N = 121) n/N (%)
SVR_{12}, n/N (%)	120/121 (99.2)
95% CI	97.6, 100.0
Nonresponse, n/N (%)	1/121 (0.8)
Reason for nonresponse, n/N (%)	
Virologic failure	0/121
On-treatment virologic failure	0/121
Relapse	0/118
Non-virologic failure	1/121 (0.8)
Premature study drug discontinuation	1/121 (0.8)
HCV reinfection	0/121
Missing SVR_{12} data	0/121
Other	0/121

GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA value from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

ウイルス学的耐性：

被験者 110 例の NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析により，本試験では 8 種類の GT4，1 種類の GT5 及び 5 種類の GT6 のサブタイプが同定された（GT4a：26 例，GT4d：36 例，GT4f：1 例，GT4g：1 例，GT4k：4 例，GT4m：1 例，GT4o：1 例，GT4r：3 例，GT5a：26 例，GT6a：5 例，GT6e：3 例，GT6p：1 例，GT6q：1 例，GT6r：1 例）。

ベースライン時の NS3 の主要なアミノ酸部位（155，156 又は 168 位）の変異は，HCV GT4 感染被験者では認められなかったが，HCV GT5a 及び 6 感染被験者ではそれぞれ 46.2%（12/26 例）及び 9.1%（1/11 例）に認められた。NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）の変異は，HCV GT4，5a 及び 6 感染被験者のそれぞれ 61.1%（44/72 例），15.4%（4/26 例）及び 63.6%（7/11 例）に認められた。mITT-GT-VF 集団の被験者にウイルス学的治療不成功は認められなかったため，本試験の被験者では HCV のサブタイプにかかわらず，ベースライン時の変異の存在による治療転帰への影響はみられなかった。

薬物動態：

GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を投与したところ，GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与 1 週までに定常状態に到達した。GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与期をとおして一定であり，薬物の明らかな蓄積は認められなかった。GLE 及び PIB の最高血漿中濃度には投与約 4 時間後に到達した。

安全性：

固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，忍容性は良好であり，良好な安全

性プロファイルが示された。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード1（軽度）であり，最も多く発現した事象（10.0%以上）は頭痛及び疲労であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はまれであった。臨床検査値異常の発現頻度は低く，臨床的に意義がないと判断された。肝代償不全の事象や薬物性肝障害が疑われる症例は認められなかった。

結論：

- HCV GT4-6に感染した非肝硬変の被験者にGLE/PIB 300 mg/120 mg 1日1回を12週間投与したところ，SVR12率は99.2%で，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。
- HCV GT4–6に感染した非肝硬変の被験者では，ウイルス学的因子又は宿主の因子（人口統計学的特性，ベースライン時のHCV RNA量，HCVジェノタイプ，関連する併存疾患，前治療歴，ベースライン時のNS3及び/又はNS5A変異の有無等）にかかわらず，高いSVR12率が認められた。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg 1日1回を投与したところ，GLE及びPIBの血漿中濃度は投与1週までに定常状態に到達した。GLE及びPIBの血漿中濃度は投与期をとおして一定であり，薬物の明らかな蓄積は認められなかった。GLE及びPIBの最高血漿中濃度には投与約4時間後に到達した。
- 固定用量配合錠のGLE/PIB 300 mg/120 mg 1日1回を12週間投与したところ，忍容性は良好であり，良好な安全性プロファイルが示された。

表 2. 器官別大分類及び基本語別の有害事象（M13-583 試験，安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
有害事象	83 (68.6)
心臓障害	2 (1.7)
動悸	1 (0.8)
頻脈	1 (0.8)
耳および迷路障害	7 (5.8)
耳痛	1 (0.8)
耳鳴	1 (0.8)
鼓膜穿孔	1 (0.8)
回転性めまい	4 (3.3)
眼障害	1 (0.8)
霧視	1 (0.8)
胃腸障害	30 (24.8)
腹部不快感	3 (2.5)
腹部膨満	3 (2.5)
腹痛	2 (1.7)
上腹部痛	1 (0.8)
便秘	3 (2.5)
下痢	8 (6.6)
消化不良	4 (3.3)
鼓腸	2 (1.7)
排便回数増加	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)
口唇痛	1 (0.8)
悪心	12 (9.9)
歯痛	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (29.8)
無力症	11 (9.1)
胸痛	3 (2.5)
疲労	21 (17.4)
異常感	1 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
熱感	1 (0.8)
炎症	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	3 (2.5)
倦怠感	1 (0.8)
疼痛	1 (0.8)
発熱	1 (0.8)
口渇	1 (0.8)
血管穿刺部位静脈炎	1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.8)
季節性アレルギー	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	26 (21.5)
急性副鼻腔炎	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (0.8)
結膜炎	1 (0.8)
細菌性結膜炎	1 (0.8)
眼感染	1 (0.8)
皮膚真菌感染	1 (0.8)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.8)
鼻咽頭炎	4 (3.3)
口腔ヘルペス	1 (0.8)
外耳炎	1 (0.8)
咽頭炎	1 (0.8)
気道感染	1 (0.8)
鼻炎	2 (1.7)
副鼻腔炎	4 (3.3)
足部白癬	1 (0.8)
歯膿瘍	1 (0.8)
上気道感染	3 (2.5)
尿路感染	2 (1.7)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.5)
節足動物咬傷	1 (0.8)
四肢損傷	2 (1.7)
臨床検査	5 (4.1)
体重減少	4 (3.3)
体重増加	1 (0.8)
代謝および栄養障害	7 (5.8)
食欲減退	2 (1.7)
食物渇望	1 (0.8)
痛風	1 (0.8)
食欲亢進	3 (2.5)
多飲症	2 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (12.4)
関節痛	3 (2.5)
関節炎	1 (0.8)
背部痛	2 (1.7)
筋痙縮	2 (1.7)
筋攣縮	1 (0.8)
筋骨格痛	1 (0.8)
筋骨格硬直	1 (0.8)
筋肉痛	5 (4.1)
神経系障害	36 (29.8)
平衡障害	1 (0.8)
手根管症候群	1 (0.8)
浮動性めまい	5 (4.1)
味覚異常	4 (3.3)
頭痛	25 (20.7)
嗜眠	1 (0.8)
記憶障害	1 (0.8)
片頭痛	2 (1.7)
錯感覚	2 (1.7)
睡眠の質低下	1 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
傾眠	1 (0.8)
一過性脳虚血発作	1 (0.8)
精神障害	17 (14.0)
怒り	1 (0.8)
不安	4 (3.3)
抑うつ気分	1 (0.8)
うつ病	2 (1.7)
初期不眠症	1 (0.8)
不眠症	5 (4.1)
易刺激性	1 (0.8)
リビドー減退	1 (0.8)
神経過敏	1 (0.8)
悪夢	1 (0.8)
睡眠障害	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)
頻尿	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)
咳嗽	5 (4.1)
呼吸困難	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	17 (14.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)
湿疹	1 (0.8)
紅斑	2 (1.7)
寝汗	1 (0.8)
痒疹	1 (0.8)
そう痒症	10 (8.3)
全身性そう痒症	2 (1.7)
発疹	1 (0.8)
斑状皮疹	1 (0.8)
皮膚病変	1 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
血管障害	5 (4.1)
潮紅	1 (0.8)
高血圧	2 (1.7)
低血圧	2 (1.7)
末梢冷感	1 (0.8)

GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 12 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M13-583 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.1

表 3. 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（M13-583 試験，安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
有害事象	61 (50.4)
心臓障害	1 (0.8)
動悸	1 (0.8)
耳および迷路障害	3 (2.5)
耳鳴	1 (0.8)
回転性めまい	2 (1.7)
胃腸障害	22 (18.2)
腹部不快感	2 (1.7)
腹部膨満	1 (0.8)
腹痛	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.8)
便秘	2 (1.7)
下痢	4 (3.3)
消化不良	2 (1.7)
鼓腸	2 (1.7)
排便回数増加	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)
悪心	10 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (24.0)
無力症	11 (9.1)
胸痛	2 (1.7)
疲労	17 (14.0)
異常感	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)
疼痛	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	4 (3.3)
鼻炎	2 (1.7)
副鼻腔炎	1 (0.8)
上気道感染	1 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
臨床検査	2 (1.7)
体重減少	2 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (5.0)
食欲減退	2 (1.7)
食物渇望	1 (0.8)
食欲亢進	2 (1.7)
多飲症	2 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.6)
関節痛	3 (2.5)
筋痙縮	1 (0.8)
筋攣縮	1 (0.8)
筋肉痛	3 (2.5)
神経系障害	24 (19.8)
浮動性めまい	3 (2.5)
味覚異常	4 (3.3)
頭痛	15 (12.4)
嗜眠	1 (0.8)
錯感覚	1 (0.8)
睡眠の質低下	1 (0.8)
傾眠	1 (0.8)
一過性脳虚血発作	1 (0.8)
精神障害	9 (7.4)
うつ病	1 (0.8)
初期不眠症	1 (0.8)
不眠症	3 (2.5)
易刺激性	1 (0.8)
リビドー減退	1 (0.8)
神経過敏	1 (0.8)
睡眠障害	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.3)
咳嗽	3 (2.5)
呼吸困難	1 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.0 PREFERRED TERM	GLE/PIB (N=121) n (%)
皮膚および皮下組織障害	14 (11.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)
湿疹	1 (0.8)
紅斑	2 (1.7)
痒疹	1 (0.8)
そう痒症	8 (6.6)
全身性そう痒症	2 (1.7)
発疹	1 (0.8)
皮膚病変	1 (0.8)
血管障害	1 (0.8)
高血圧	1 (0.8)

GLE/PIB 300 MG/120 MG QD FOR 12 WEEKS.

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

相互参照：M13-583 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.1

重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 303402

有害事象（基本語）	重篤な有害事象	死亡
一過性脳虚血発作	X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
51078	303402	ARM A	4[redacted]歳	MALE	WHITE

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 11
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	11
Duration of AE	1 DAYS
Severity	2
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	36 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAYS
Severity	2
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳白人男性であり，一過性脳虚血発作を 2 件発現した。喫煙歴（0.5 箱/日を 30 年間）があり，病歴は肥満，スクリーニング時心電図検査での心臓伝導異常並びにスクリーニング時のヘモグロビン及びヘマトクリットの上昇であった。

事象 1 及び 2 の臨床経過：

11 日目，右手のぎこちなさとブローカ失語症が発現し（10 分間持続），一過性脳虚血発作により入院に至った。同日に実施された頚動脈超音波検査，脳磁気共鳴画像（MRI）検査，頭部コンピュータ断層撮影検査及び心電図検査の結果は正常範囲内であった。治療としてエノキサパリン及びアセチルサリチル酸が投与され，本事象は 11 日目に回復したと判断された。12 日目，ホルター心電図検査の結果は正常範囲内であった。治験薬の投与は中止され，最終投与は 12 日目であった。15 日目（投与終了後 3 日目），心エコー検査の結果は正常範囲内であったため，被験者は退院し，帰宅した。アセチルサリチル酸の投与は 16 日目（投与終了後 4 日目）まで減量して継続された。36 日目（投与終了後 24 日目），前回の一過性脳虚血発作と同様の一過性の構語障害が発現し，一過性脳虚血発作と診断された。脳 MRI 検査の結果は正常範囲内であった。本事象は 36 日目（投与終了後 24 日目）に回復したと判断された。

治験責任医師により，これらの一過性脳虚血発作は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は，これらの事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，肥満，喫煙，スクリーニング時の心電図検査で認められた心臓伝導異常，並びにヘモグロビン及びヘマトクリットの上昇の病歴と関連している可能性が高いと判断した。

M13-590 試験

治験の標題：A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：115 施設（オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チリ，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，韓国，リトアニア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スペイン，スウェーデン，スイス，台湾，英国及び米国［自治領のプエルトリコを含む］）	
公表文献：抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日：2015 年 10 月 21 日 治験終了日：2016 年 9 月 9 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）未治療の C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）1 単独感染患者にグレカプレビル（以下「GLE」） / ピブレンタスビル（以下「PIB」）を 12 週間併用投与したときの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（SVR12：投与終了後 12 週時点の HCV RNA 量が定量下限［以下「LLOQ」未満］）を達成した被験者の割合が，DAA 未治療の HCV GT1 単独感染患者において現行の標準治療（リバビリン［以下「RBV」］併用若しくは非併用下でのオムビタスビル［以下「OBV」］ / パリタプレビル［以下「PTV」］ / リトナビル［以下「r」］+ dasabuvir［以下「DSV」］又はソホスブビル［以下「SOF」］ / レジパスビル［以下「LDV」］の 12 週間投与）で報告された SVR12 と比較して非劣性であること及び DAA 未治療の HCV GT1 単独感染患者に GLE/PIB を 8 週間投与したときの SVR12 率が 12 週間併用投与したときと比較して非劣性であることを示すこと，並びに GLE/PIB を 8 週間及び 12 週間併用投与したときの安全性を評価することであった。

副次的な目的は，HCV GT1 単独感染被験者において SVR12 を達成した被験者の割合，すべての HCV GT1 感染被験者において SVR12 を達成した被験者の割合，HCV GT1 / ヒト免疫不全症ウイルス-1（以下「HIV-1」）重複感染被験者において SVR12 を達成した被験者の割合，SOF 既治療の HCV GT1 感染被験者において SVR12 を達成した被験者の割合，投与中のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を評価することであった。

治験方法：

本試験は，HCV 未治療又は既治療（RBV 併用若しくは非併用下でのインターフェロン［以下「IFN」］若しくはペグインターフェロン［以下「pegIFN」］併用療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法）の HCV GT1 感染又は HCV GT1/HIV-1 重複感染した非肝硬変の患者を対象に，GLE/PIB を 8 週間又は 12 週間併用投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，無作為化，非盲検，多施設共同試験であった。

未治療又は既治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた（各群 310 例）。

- 投与群 A：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与
- 投与群 B：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

無作為化はスクリーニング時のウイルス量（600 万 IU/mL 未満又は以上）及び HCV GT1 のサブタイプ（1b 又は 1b 以外）により層別化した。

安全性及び有効性は試験期間をとおして評価した。後観察期には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性，HCV RNA 量，血漿中 HIV-1 RNA 量（該当する場合），HIV 耐性（該当する場合）及び HCV 耐性関連変異の発現及び / 又は持続を観察した。

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：約 620 例
解析時：703 例（投与群 A：352 例，投与群 B：351 例）の被験者を無作為に割付け，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：
主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は許容される避妊法を使用中の患者）。
- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT1 の感染が確認されている患者。
- スクリーニング時に抗 HCV 抗体が陽性であり，かつ血漿中 HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった患者。
- 次のいずれかに該当する C 型肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者。
  - 肝生検の結果が HCV 感染と一致した患者。
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者。
- HCV 未治療又は既治療の患者（RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 併用療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法による治療不成功の患者）。
- 肝硬変が認められないことが記録されている患者。

HCV GT1/HIV-1 複合感染患者は，上記基準に加え，実施医療機関の標準的な診療方法により次の基準を満たさなければならないこととした。

- スクリーニング時に抗 HIV 抗体が陽性であった患者。
- 抗レトロウイルス療法（以下「ART」）の前治療歴のない患者（及び本試験への参加期間中に ART を開始する予定のない患者）又はスクリーニングの 8 週間以上前に基準に該当する一定の HIV-1 の ART を受けた患者。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原検査の結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- HCV 感染以外に肝疾患の原因がある患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE/PIB の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
- 本治験薬の賦形剤に対し，高度の，致死的な，又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者。
- HCV プロテアーゼ阻害剤及び / 又は非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤を含む前治療が無効であった患者。
- HIV-2 感染患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Dosage Form/Mode of Administration	Bulk Lot Number
GLE/PIB	AbbVie	100 mg/40 mg tablet/Oral	[redacted]

投与期間：

投与群 A の被験者には，GLE/PIB を 12 週間投与。

投与群 B の被験者には，GLE/PIB を 8 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

該当なし。

評価基準：

有効性：

投与 1 日から投与終了 24 週間後までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

GLE/PIB を投与したすべての被験者について，次世代シーケンス（以下「NGS」）により評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時の非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び NS5A の特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。GLE/PIB を投与したが SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された HCV のアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，HCV の特徴的なアミノ酸部位の変異及び標準プロトタイプ配列との比較

3）NGS により評価した HCV のウイルス耐性の持続性

HCV GT1/HIV-1 複合感染被験者の HIV-1 RNA 量が治験開始後の検査で 20 copies/mL 以上，かつ再検査で 500 copies/mL 以上となった場合，HIV-1 のプロテアーゼ，逆転写酵素及びインテグラーゼの遺伝子配列を必要に応じて解析した。

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者及び投与群ごとに表に示した。評価時点及び来院時期別の要約統計量を算出した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目は SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に LLOQ 未満）を達成した被験者の割合とした。順序付けした 3 つの主要評価項目は以下のとおりであった。

- 12 週間の投与期間での有効性（投与群 A）：ITT-PS 集団（DAA 未治療の HCV 単独感染被験者の intention-to-treat［ITT］サブセット）において，投与群 A で SVR12 を達成した被験者の割合の両側 95%信頼区間の下限は 91%を上回る。
- ITT-PS-PP 集団（治験実施計画書に適合した ITT-PS 集団）において非劣性マージン 5%を用いたときの，GLE/PIB の 8 週間投与（投与群 B）の 12 週間（投与群 A）に対する SVR12 の非劣性（投与 8 週までに中止した被験者，投与 8 週までにウイルス学的治療不成功に至った被験者及び SVR12 の来院許容期間以降の HCV RNA 量のデータがない被験者を除く ITT-PS 集団の無作為化された全被験者）。
- ITT-PS 集団において非劣性マージン 5%を用いたときの，GLE/PIB の 8 週間投与（投与群 B）の 12 週間投与（投与群 A）に対する SVR12 の非劣性。

第一種の過誤が生じる確率を制御するため，順序付けした主要評価項目について階層的な逐次検定手順を用いた。すなわち，1 つ目の主要評価項目で非劣性が検証された場合のみ，2 つ目の主要評価項目の検定に進むこととした。3 つ目の主要評価項目の検定も同様に，2 つ目の主要評価項目で非劣性が検証された場合のみ進むこととした。

以下の副次評価項目は階層的な逐次検定手順を用いずに要約した。

- ITT-MS 集団（ITT 集団の HCV GT1 単独感染被験者）において SVR12 を達成した被験者の割合
- ITT 集団において SVR12 を達成した被験者の割合
- HCV GT1/HIV-1 複合感染被験者において SVR12 を達成した被験者の割合
- HCV GT1 に感染した SOF 既治療被験者において SVR12 を達成した被験者の割合
- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中に HCV RNA 量が最低値より 1 $\log_{10}$ IU/mL を超えて増加したことが確認された場合，投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下した後 100 IU/mL 以上に増加したことが確認された場合，又は 6 週間以上の投与の終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった場合）に至った被験者の割合
- 後観察期中に再燃（予定どおり投与を終了し，終了時に HCV RNA 量が LLOQ を下回った被験者で，投与終了時から最終投与 12 週間後までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合；再感染が認められた被験者は除外）が認められた被験者の割合

ウイルス学的耐性：

本試験において全サンプルを対象に NGS を用いて解析する，注目すべき遺伝子は HCV 非構造たん白質 3/4A（NS3/4A）及び NS5A の全コード領域とした。すべての被験者から取得したベースライン時のサンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析をサブタイプ，投与群及び前治療歴別に実施した。

1）NGS により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。

2）ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で SVR12 を達成した割合を比較した。

HCV ジェノタイプ/サブタイプ：

正確な HCV サブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：

SVR12 を達成した被験者の割合を部分集団変数（HCV GT1/HIV-1 複合感染，ベースライン時のウイルス量，前治療歴，HCV GT1 のサブタイプ等）により分類し示した。

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者及び投与群ごとに表に示した。集中的な薬物動態サンプル採取を実施した日の測定時点ごとの要約統計量を算出した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計し，Fisher の直接確率法で群間比較を行った。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。

臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を要約したほか，群間差を分散分析モデルの対比により必要に応じて解析することとした。また，毒性グレード及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約し，Fisher の直接確率法で群間比較を行った。

要約 / 結論

有効性：

順序付けした以下の 3 つの主要評価項目を評価した。

- 1 つ目の主要評価項目が達成された。ITT-PS 集団において SVR12 を達成した被験者の割合の 95%信頼区間の下限は 91%を上回ったことから，12 週間投与群の標準治療群に対する非劣性が検証された。
- 2 つ目の主要評価項目が達成された。ITT-PS-PP 集団において SVR12 を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の下限は–5%を上回ったことから，8 週間投与群の 12 週間投与群に対する非劣性が検証された。
- 3 つ目の主要評価項目が達成された。ITT-PS 集団において SVR12 を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の下限は–5%を上回ったことから，8 週間投与群の 12 週間投与群に対する非劣性が検証された。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）（ITT-PS 集団及び ITT-PS-PP 集団）

	ITT-PS[a]		ITT-PS-PP[b]	
Assessment	**Arm A N = 332**	**Arm B N = 335**	**Arm A N = 331**	**Arm B N = 332**
SVR_{12}, n/N (%)	331/332 (99.7)	332/335 (99.1)	331/331 (100)	332/332 (100)
95% CI[c]	99.1, 100.0	98.1, 100	98.9, 100.0	98.9, 100.0
Treatment difference[d] (95% CI)	−0.6 (−1.8, 0.6)		0.0 (−1.1, 1.1)	
Noninferiority threshold	−5%		−5%	
Nonresponders, n/N (%)	1/332 (0.3)	3/335 (0.9)	0/331	0/332
Reason for nonresponse, n/N (%)				
Virologic failure	0/332	1/335 (0.3)	0/331	0/332
On-treatment virologic failure	0/332	1/335 (0.3)	0/331	0/332
Relapse	0/332	0/333	0/331	0/332
Non-virologic failure	1/332 (0.3)	2/335 (0.6)	0/331	0/332
Premature study drug discontinuation	0/332	1/335 (0.3)	0/331	0/332
HCV reinfection	0/332	0/335	0/331	0/332
Missing SVR_{12} data[c]	1/332 (0.3)	1/335 (0.3)	0/331	0/332
Other	0/332	0/335	0/331	0/332
Threshold based on historic 3-DAA ± RBV regimen-based or SOF/LDV-based SVR rates (ITT-PS)				
Noninferiority threshold	91%			

Arm A: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

Arm B: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 8 weeks

3-DAA = 3 direct-acting antiviral agents (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir); CI = confidence interval; DAA = direct-acting antiviral agent; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; LDV = ledipasvir; QD = once daily; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; SOF = sofosbuvir; SVR = sustained virologic response; SVR_{12} = sustained virologic response 12 weeks postdosing

a. ITT-PS = ITT subset of HCV monoinfected DAA-naïve subjects.

b. ITT-PS-PP = ITT-PS excluding subjects who prematurely discontinued prior to Week 8 (subjects with treatment duration < 52 days), subjects who experienced virologic failure prior to Week 8 (subjects with on-treatment virologic failure before Day 52), subjects without virologic failure who had no HCV RNA value in the SVR_{12} visit window or later, and subjects who are SVR_{12} nonresponders due to reinfection.

c. Calculated using the normal approximation to the binomial distribution Wilson's score method, unless the rate is 100%, in which case the Wilson's score method was used instead.

d. SVR_{12} rate in 8-week treatment group (Arm B) minus SVR_{12} rate in 12-week treatment group (Arm A).

有効性副次評価項目の結果を以下に示す。

表 2. 有効性副次評価項目の結果（ITT 集団及び ITT-MS 集団）

Assessment	Arm A	Arm B
SVR_{12}, n/N (%)		
ITT-MS population	333/334 (99.7)	333/336 (99.1)
ITT population	351/352 (99.7)	348/351 (99.1)
Subjects with HCV GT1/HIV-1 coinfection	18/18 (100)	15/15 (100)
SOF-experienced[a] HCV GT1-infected subjects	2/2 (100)	1/1 (100)
Virologic failure, n/N (%) – ITT population		
On-treatment virologic failure	0/352	1/351 (0.3)
$Relapse_{12}$	0/352	0/349

Arm A: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

Arm B: GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 8 weeks

DAA = direct-acting antiviral; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; ITT = intention-to-treat; ITT-MS = all subjects in the ITT population who were HCV monoinfected, including those who were DAA-experienced; LLOQ = lower limit of quantitation; pegIFN = pegylated interferon; QD = once daily; $Relapse_{12}$ = confirmed HCV RNA ≥ LLOQ between end of treatment and 12 weeks after last actual dose of study drug (up to and including the SVR_{12} assessment time point) for a subject with HCV RNA < LLOQ at Final Treatment Visit who completed treatment (defined as study drug duration ≥ 77 days for Arm A and ≥ 52 days for Arm B) and had post-treatment data available, excluding reinfection; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; SOF = sofosbuvir; SVR_{12} = sustained virologic response 12 weeks postdosing

a. SOF + RBV ± pegIFN

ウイルス学的耐性：

ベースライン時に NS3（155，156 又は 168 位）及び NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）の主要なアミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は，投与群 A の HCV GT1 感染被験者で NS3 が 0.3%（1/343 例），NS5A が 27.0%（91/337 例）であり，投与群 B の HCV GT1 感染被験者で NS3 が 1.8%（6/335 例），NS5A が 27.7%（92/332 例）であった。NS3 及び NS5A の特徴的な各アミノ酸部位に変異が認められた被験者の割合は，投与群間で同程度であった。本試験の HCV GT1 感染被験者では，ベースライン時の変異による治療効果への影響はみられなかった。

薬物動態：

HCV 未治療若しくは既治療の HCV GT1 感染又は HCV GT1/HIV-1 複合感染した非肝硬変の被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与したとき，投与後 0–26 時間の GLE 及び PIB の薬物動態学的曝露量は 12 週間投与と 8 週間投与とで同程度であった。

安全性：

有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が発現した被験者の割合は，12 週間投与群（投与群 A）と 8 週間投与群（投与群 B）で同程度であった。被験者の大部分に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，全体で最も多く発現した事象は頭痛及び疲労であった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象は 1 件のみであった（投与群 A におけるグレード 3 の無力症）。重篤な有害事象は 9 例に認められ，これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係「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は投与群 A の 1 例に認められ，当該被験者は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された有害事象の頭部粧

糠疹，不安及び健忘により投与 78 日に治験薬の投与を中止した。有害事象による死亡は後観察期に投与群 A の 1 例に認められ，当該被験者は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された有害事象（基本語：死亡，死因：不明）により死亡した。

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価において，臨床的に意味のある所見は認められなかった。また，臨床的に意義があると判断するアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が認められた被験者，潜在的肝毒性の基準に該当した被験者，肝代償不全 / 肝不全関連事象が発現した被験者はいなかった。

有害事象及び臨床検査値異常の種類及び発現率は，HCV GT1/HIV-1 重複感染被験者と HCV GT1 単独感染被験者で同程度であった。

結論：

- HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回 8 週間又は 12 週間投与したところ，再燃に至ることなく高い有効性（SVR12 率：99%超）が認められた。現行の標準治療（RBV 併用若しくは非併用下での OBV/PTV/r + DSV 又は SOF/LDV の 12 週間投与）に対する 12 週間投与の非劣性及び 12 週間投与に対する 8 週間投与の非劣性が示された。
- ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（HIV-1 との重複感染，線維化ステージ，ウイルス量，前治療歴［RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 併用療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法］），HCV GT1 のサブタイプ，ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A の変異の有無等）にかかわらず，同様に高い有効性が認められた。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg を HCV 未治療又は既治療の HCV GT1 感染又は HCV GT1/HIV-1 複合感染した非肝硬変の被験者において，投与後 0–26 時間の GLE 及び PIB の薬物動態学的曝露量は 12 週間投与と 8 週間投与とで同程度であった。
- GLE/PIB 300 mg/120 mg の固定用量配合錠を 1 日 1 回投与したところ，安全性プロファイル及び忍容性は良好であり，ほとんどの有害事象は軽度であった。GLE/PIB を 8 週間投与したときの安全性プロファイルは 12 週間投与したときと同様であった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された投与中止に至った有害事象は認められず，臨床的に意義があると判断する臨床検査値異常の発現頻度は低かった。
- HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者（未治療例又は pegIFN，RBV 若しくは SOF 既治療例）での GLE/PIB の最適な投与期間は 8 週間であり，投与期間を 4 週間延長しても有効性が改善することはない。

M14-172 試験

治験の標題：A Single Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：40 施設（ベルギー，カナダ，ドイツ，南アフリカ，スペイン及び米国）	
公表文献：なし	
治験期間： 治験開始日：2015 年 12 月 7 日 治験終了日：2016 年 10 月 27 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，代償性肝硬変の C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）1，2，4，5 又は 6 に感染した成人患者にグレカプレビル（以下「GLE」）/ ピブレンタスビル（以下「PIB」）を 12 週間投与したときの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を達成した被験者の割合を評価することにより治療反応への影響を評価することと，GLE/PIB の安全性を評価することであった。

副次的な目的は，投与中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を評価することであった。

その他の目的は，この治療レジメンでの薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は，未治療又は既治療（リバビリン［以下「RBV」］併用若しくは非併用下でのインターフェロン［以下「IFN」］若しくはペグインターフェロン［以下「pegIFN」］療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下でのソホスブビル［以下「SOF」］＋RBV 併用療法）の HCV GT1，2，4，5 又は 6 に感染した肝硬変の患者に GLE/PIB を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，単一群，非盲検，多施設共同試験であった。

試験期間をとおして安全性と有効性を評価した。

後観察期には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性，HCV RNA 量，並びにウイルス耐性に関連する変異の発現及び / 又は持続を観察した。

計画した試験期間（スクリーニング期を除く）はすべての被験者で最大 36 週間とした。

被験者数 (計画時と解析時) ：

計画時：約 175 例

解析時：146 例の被験者を組入れ，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は許容される避妊法を使用中の患者）。
- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT1，2，4，5 又は 6 の感染が確認されている患者。
- スクリーニング時に Child-Pugh 分類スコア 6 以下の代償性肝硬変であること，かつ現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められない又は腹水（身体所見で判明した場合），静脈瘤出血，門脈圧亢進症若しくは腹水に対する β 遮断薬や利尿薬の使用，肝性脳症など，肝代償不全の病歴を示す所見が認められないこと，かつ肝硬変が認められることが記録されている患者。
- 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者：

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者。
- 肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した患者。
- スクリーニングの 6 ヵ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者。

- HCV 未治療，あるいは RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 療法，又は pegIFN 併用若しくは非併用下での SOF + RBV 併用療法による前治療不成功の患者。他の既承認薬又は治験薬による HCV の前治療歴は不可とした。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- スクリーニング時の臨床検査結果で，次のいずれかの異常値が認められた患者：
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ：基準値上限（以下「ULN」）の 10 倍超
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN の 10 倍超
  - 推定クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 計算式による）：50 mL/分未満
  - 総ビリルビン：3.0 g/dL 以上
  - アルブミン：2.8 g/dL 未満
  - 国際標準化比（以下「INR」）：2.3 超（血友病の患者又は INR に影響する一定の抗凝固療法を受けている患者を除く）
  - ヘモグロビン：11 g/dL 未満（女性），12 g/dL 未満（男性）
  - 血小板数：60000/mm^3 未満
- 固形臓器移植の既往歴がある患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE/PIB の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
- 本治験薬の賦形剤に対し，高度の，致死的な，又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
GLE/PIB coformulation	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/ 40 mg	[redacted]

投与期間：
GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
該当せず。

評価基準：

有効性：

投与 1 日から投与終了後 24 週間までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

GLE/PIB を投与したすべての被験者について，ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の耐性に関連する変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。

GLE/PIB を投与したが SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンス，ディープシーケンス又はクローナルヌクレオチドシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的なアミノ酸部位の耐性に関連する変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較

3）ポピュレーションシーケンス，ディープシーケンス又はクローナルヌクレオチドシーケンスにより評価したウイルス耐性の持続性

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度を表に要約した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目は SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）とした。Intention-to-treat（以下「ITT」）集団において，SVR12 を達成した被験者数及び割合を，二項分布の正規近似を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。SVR12 率が 100%の場合は，信頼区間の算出に Wilson スコア法を用いた。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中に HCV RNA 量が最低値より 1 $\log_{10}$ IU/mL を超えて増加したことが確認された場合，投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下した後 100 IU/mL 以上に増加したことが確認された場合，又は 6 週間以上の投与の終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった場合）に至った被験者の割合
- 後観察期中に再燃（予定どおり投与を終了し，終了時に HCV RNA 量が LLOQ を下回った被験者で，投与終了時から最終投与 12 週間後までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合；HCV のポピュレーションシーケンスの結果に基づき，更に再燃と再感染に分類する）が認められた被験者の割合

再燃の解析における投与の終了とは，治験薬投与期が 77 日以上の場合とした。投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中の再燃が認められた被験者の割合を，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。

ウイルス学的耐性：

本試験において全サンプルを対象に次世代シーケエンス（以下「NGS」）を用いて解析する，注目すべき遺伝子

は非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）及び非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）の全コード領域とした。ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）検出閾値を 2%又は 15%とした NGS により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位（及び主要なアミノ酸部位）の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。

2）ベースライン時に注目すべき非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び NS5A の部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較した。

HCV ジェノタイプ / サブタイプ：

正確な HCV のサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：

SVR12 を達成した被験者及び投与終了時から最終投与後 12 週間までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された（Relapse12）被験者の割合を，部分集団変数（HCV ジェノタイプ及びサブタイプ，HCV の前治療歴，インターロイキン 28B 遺伝子型及びベースライン時の HCV RNA 量等）に基づき，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に算出した。

薬物動態：

集中的な薬物動態サンプル採取を実施した来院日（投与 1 日目及び投与 4 週）の GLE 及び PIB の各血漿中濃度を被験者ごとに表に示した。結果は被験者ごとに表に示したほか，測定時点ごとの要約統計量を算出した。また，投与 1 週以降の来院日の GLE 及び PIB の各血漿中濃度を要約した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。

臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を記述統計量で要約した。毒性グレード及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後の投与中に認められた被験者数及び割合を要約した。

要約 / 結論

有効性：

GLE/PIB を投与した被験者（ITT 集団）における SVR12 率は 99.3%（145/146 例）であり，両側 95%信頼区間は 98.0%から 100.0%であった。投与中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。後観察期中の再燃は 1 例（1/144 例）に認められた。ベースライン時の HCV RNA 量，関連する併存疾患及び前治療歴などの人口統計学的特性及びベースライン特性にかかわらず，すべての HCV のジェノタイプで高い有効性が認められた。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

Assessment	GLE/PIB (N = 146)
SVR_{12}, n/N (%)	145/146 (99.3)
95% CI	98.0, 100.0
Nonresponse, n/N (%)	1/146 (0.7)
Reason for nonresponse, n/N (%)	
Virologic failure	1/146 (0.7)
On-treatment virologic failure	0/146
Breakthrough	0/146
End-of-treatment failure	0/146
Relapse	1/144 (0.7)
Non-virologic failure	0/146
Premature study drug discontinuation	0/146
HCV reinfection	0/146
Missing SVR_{12} data	0/146
Other	0/146

GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

ウイルス学的耐性：

被験者 142 例の NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析により，本試験では 3 種類の GT1，3 種類の GT2，5 種類の GT4，1 種類の GT5 及び 3 種類の GT6 のサブタイプが同定された（GT1a：50 例，GT1b：39 例，GT1g：1 例，GT2a：2 例，GT2b：24 例，GT2c：2 例，GT4a：7 例，GT4d：4 例，GT4k：1 例，GT4o：1 例，GT4q：2 例，GT5a：2 例，GT6a：1 例，GT6e：5 例，GT6t：1 例）。

ベースライン時の NS3 の主要なアミノ酸部位（155，156 又は 168 位）の変異は，HCV GT6 感染被験者では認められなかったが（0/5 例），HCV GT1，2，4 及び 5 感染被験者ではそれぞれ 1.1%（1/87 例），3.8%（1/26 例），6.7%（1/15 例）及び 50.0%（1/2 例）に認められた。NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）の変異は，HCV GT5 感染被験者では認められなかったが（0/2 例），HCV GT1，2，4 及び 6 感染被験者のそれぞれ 27.0%（24/89 例），81.5%（22/27 例），53.3%（8/15 例）及び 42.9%（3/7 例）に認められた。本試験では HCV のジェノタイプにかかわらず，ベースライン時の変異の存在による治療転帰への影響はみられなかった。

薬物動態：

HCV GT1，2，4，5 又は 6 に感染した肝硬変の被験者における GLE 及び PIB の薬物動態学的曝露量を要約した。GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し，投与約 4 時間後に最高濃度に到達した。GLE 及び

PIB のいずれについても投与期に大幅な蓄積は認められなかった。

安全性：

被験者の大部分に 1 件以上の有害事象が投与期に発現した。被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，直接作用型抗ウイルス薬との因果関係「関連あり」と判断された。グレード 3 以上の有害事象が発現した被験者はごく少数であった。重篤な有害事象は 11 例に報告されたが，いずれも直接作用型抗ウイルス薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血友病の既往歴のある被験者 1 例が試験治療下以外で発現した有害事象の脳出血により死亡した。当該事象は治験薬の最終投与後 60 日目に発現し，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

ベースラインと比較して投与期に悪化したグレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者はごく少数であった。グレード 3 又は 4 の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者のほとんどでは，単発的な所見であり，臨床的に意義があると判断された所見はなかった。また，食道静脈瘤出血が認められた被験者 1 例において，代償不全を示す他の臨床所見や臨床検査所見は認められなかった。

尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価において，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論：

- HCV GT1，2，4，5 又は 6 に感染した肝硬変の被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，極めて高い有効性が認められた（SVR12 率：99.3%）。
- ウイルス学的再燃が認められた被験者は 1 例のみであったため，人口統計学的特性，ベースライン時の HCV RNA 量，HCV ジェノタイプ，ベースライン時の変異の有無，一般的な併存疾患及び前治療歴などのベースライン時の負の予測因子は特定できなかった。
- HCV GT1，2，4，5 又は 6 に感染した肝硬変の被験者における GLE 及び PIB の薬物動態学的曝露量を要約した。GLE 及び PIB の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し，投与約 4 時間後に最高濃度に到達した。GLE 及び PIB のいずれについても投与期に大幅な蓄積は認められなかった。
- 固定用量配合錠の GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したところ，忍容性は良好であり，良好な安全性プロファイルが示された。

M15-462 試験

治験の標題：A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1–6 Infection (EXPEDITION-4)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：30 施設（オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ギリシャ，イタリア，ニュージーランド，英国及び米国）	
公表文献：なし	
治験期間： 治験開始日：2015 年 12 月 21 日 治験終了日：2016 年 9 月 28 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，慢性腎機能障害を有する C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）1–6 に感染した成人患者にグレカプレビル（以下「GLE」）/ピブレンタスビル（以下「PIB」）を 12 週間投与したときの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（SVR12）を達成した被験者の割合を評価することにより治療反応への影響を評価すること，及び GLE/PIB の安全性を評価することであった。

副次的な目的は，投与中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合及び後観察期中に再燃が認められた被験者の割合を評価することであった。

その他の目的は，この治療レジメンでの薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

治験方法：

本試験は，未治療又は既治療（リバビリン［以下「RBV」］併用若しくは非併用下でのインターフェロン［以下「IFN」］若しくはペグインターフェロン［以下「pegIFN」］併用療法，pegIFN/RBV + ソホスブビル［以下「SOF」］，又は SOF + RBV による前治療不成功）の透析患者を含む重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有する HCV GT1-6 に感染した患者（肝硬変の有無を問わない）に GLE/PIB を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，単群，非盲検，多施設共同試験であった。

スクリーニング時に慢性腎臓病（以下「CKD」）ステージ 4 又はステージ 5 に被験者を分類した。HCV GT3 感染被験者のうち，未治療の被験者（肝硬変の有無を問わない）のみを組入れに適格とした。

安全性及び有効性は試験期間をとおして治験依頼者が評価した。

後観察期には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性，HCV RNA 量，並びにウイルス耐性に関連する変異の発現及び / 又は持続を観察した。

計画した試験期間（スクリーニング期を除く）はすべての被験者で最大 36 週間とした。

被験者数 (計画時と解析時)：

計画時：約 100 例

解析時：104 例の被験者を組入れ，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は承認された避妊法を使用中の患者）。
- 推算糸球体濾過量（以下「eGFR」）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満［スクリーニング時に次の Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式により算出：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン)$^{-1.154}$ × 年齢$^{-0.203}$ × (女性の場合，0.742) × (黒人の場合，1.212)］又は透析依存の患者。

透析が必要な患者は組入れの 1 ヵ月以上前から透析を受けていることとした。

- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT1，2，3，4，5 又は 6 の感染が確認されている患者。
- 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であった患者。
  - 肝生検の結果が C 型慢性肝炎と一致した患者。
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼの異常値が認められた患者。
- HCV 未治療（承認済み又は治験中の HCV の治療レジメンを一度も受けたことがない患者），あるいは RBV 併用若しくは非併用下での IFN 若しくは pegIFN 療法，pegIFN/RBV + SOF 又は SOF + RBV による HCV の前治療不成功の患者。
- スクリーニング前（時期を問わない）又はスクリーニング時に肝硬変が記録されている患者又は肝硬変が認められないことが記録されている患者。

主要除外基準：

- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- 既治療の HCV GT3 感染患者。
- プロテアーゼ阻害剤及び / 又は非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤を含む前治療が無効であった患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- 固形臓器移植の既往歴がある患者（移植した臓器がその後摘出されたか，機能しなくなり，免疫抑制剤を投与しなくなった場合を除く）。移植した臓器が機能しなくなった場合は，スクリーニング前 6 ヵ月間以上にわたり免疫抑制剤を投与することなく臨床的に安定した状態であることとした。
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に急性腎不全の病歴を示す所見が認められた患者。
- 試験期間中（投与期及び後観察期）に腎移植を予定している患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE/PIB の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
- 本治験薬の賦形剤に対し，高度の，致死的な，又はその他の重大な過敏症の既往歴を有する患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Mode of Administration	Dosage Form	Strength	Bulk Lot Number
GLE/PIB coformulation	AbbVie	Oral	Tablet	100 mg/ 40 mg	[redacted]

投与期間：

GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与。

評価基準：

有効性：

投与 1 日から投与終了後 24 週間までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

すべての被験者について，次世代シーケンス（以下「NGS」）により評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時の非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び NS5A の特徴的な耐性に関連するアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。実薬を投与したが SVR12 を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）NGS によりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較

3）NGS により評価したウイルス耐性の持続性

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度を表に示し，要約した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目は SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）を達成した被験者の割合とした。Intention-to-treat（以下「ITT」）集団において，SVR12 を達成した被験者数及び割合を，二項分布の正規近似を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。SVR12 率が 100%の場合は，信頼区間の算出に Wilson スコア法を用いた。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中に HCV RNA 量が最低値より 1 $\log_{10}$ IU/mL を超えて増加したことが確認された場合，投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下した後 100 IU/mL 以上に増加したことが確認された場合，又は 6 週間以上の投与の終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった場合）に至った被験者の割合
- 後観察期中に再燃（投与を終了し，終了時に HCV RNA 量が LLOQ を下回った被験者で，投与終了時から最終投与 12 週間後までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合）が認められた被験者の割合

再燃の解析における投与の終了とは，治験薬投与期が 77 日以上の場合とした。再感染したと考えられる被験者は，再燃の要約から除外した。各副次評価項目に該当した被験者の割合を，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に要約した。

ウイルス学的耐性：

本試験において全サンプルを対象に NGS を用いて解析する，注目すべき遺伝子は非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）及び NS5A の全コード領域とした。ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）検出閾値を 5%又は 15%とした NGS により確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位（及び主要なアミノ酸部位）の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。

2）ベースライン時に注目すべき NS3 及び NS5A の部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間で持続性ウイルス学的著効を達成した被験者の割合を比較した。

HCV ジェノタイプ / サブタイプ：

正確な HCV のサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：

SVR12 を達成した被験者及び投与終了時から最終投与後 12 週間までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された（Relapse12）被験者の割合を，部分集団変数（CKD ステージ，肝硬変の有無，HCV ジェノタイプ / サブタイプ，HCV の前治療歴，インターロイキン 28B 遺伝子型，ベースライン時の HCV RNA 量等）に基づき，Wilson スコア法を用いて算出した両側 95%信頼区間と共に算出した。

薬物動態：

集中的な薬物動態サンプル採取を実施した来院日（投与 4 週の来院及び投与 4 週 + 1 日の来院）の GLE 及び PIB の各血漿中濃度を被験者ごとに表に示した。結果は被験者ごとに表に示したほか，測定時点ごとの要約統計量を算出した。また，投与 1 週以降の来院日の GLE 及び PIB の各血漿中濃度を経過時間別に要約した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。

臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を記述統計量で要約した。毒性グレード及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値について，あらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後の投与中に認められた被験者数及び割合を要約した。

要約 / 結論

有効性：

GLE/PIB を投与した被験者（ITT 集団）における SVR12 率は 98.1%（102/104 例）であり，両側 95%信頼区間は 95.4%から 100.0%であった。投与中のウイルス学的治療不成功や後観察期中の再燃は認められなかった。ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（人口統計学的特性，ベースライン時の HCV RNA 量，HCV ジェノタイプ，CKD ステージ，肝硬変の有無，関連する併存疾患，前治療歴等）にかかわらず，高い有効性が認められた。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

Assessment	GLE/PIB (N = 104)
SVR_{12}, n/N (%)	102/104 (98.1)
95% CI	95.4, 100.0
Nonresponse, n/N (%)	2/104 (1.9)
Reason for nonresponse, n/N (%)	
Virologic failure	0/104
On-treatment virologic failure	0/104
Relapse	0/100
Non-virologic failure	2/104 (1.9)
Premature study drug discontinuation	1/104 (1.0)
HCV reinfection	0/104
Missing SVR_{12} data	1/104 (1.0)
Other	0/104

GLE/PIB 300 mg/120 mg QD for 12 weeks

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intention-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

ウイルス学的耐性：

被験者 98 例の NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析により，本試験では 2 種類の GT1，5 種類の GT2，1 種類の GT3，9 種類の GT4，1 種類の GT5 及び 1 種類の GT6 のサブタイプが同定された（GT1a：24 例，GT1b：28 例，GT2a：4 例，GT2b：4 例，GT2c：2 例，GT2i 及び GT2q：各 1 例，GT3a：11 例，GT4a：5 例，GT4d：2 例，GT4k：3 例，GT4r：4 例，GT4c，4g，4n，4o，4t：各 1 例，GT5a：1 例，GT6e：1 例）。また，GT2 感染被験者 2 例は系統樹解析でサブタイプが同定できなかった。

HCV GT2，3，5 及び 6 感染被験者では，ベースライン時に NS3 の主要なアミノ酸部位（155，156 又は 168 位）に変異が認められた被験者はいなかったが，HCV GT1 及び 4 感染被験者ではそれぞれ 2.0%（1/51 例）及び 5.3%（1/19 例）に認められた。NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）の変異は HCV GT5 感染被験者では認められなかったが，HCV GT1，2，3，4 及び 6 感染被験者のそれぞれ 11.8%（6/51 例），100%（12/12 例），18.2%（2/11 例），31.3%（5/16 例）及び 100%（1/1 例）に認められた。ウイルス学的治療不成功は認められなかったため，本試験の被験者では HCV サブタイプにかかわらず，ベースライン時の変異の存在による治療転帰への影響は認められなかった。

薬物動態：

GLE 及び PIB は血液透析中に排除されないと考えられた。これらのデータから，透析患者を含む CKD を有する HCV 感染患者に直接作用型抗ウイルス薬を投与する場合の用量調整は不要であることが裏付けられた。

安全性：

被験者の大部分に1件以上の有害事象が投与期に発現した。ほとんどの被験者は，有害事象の重症度が最高でグレード1（軽度）又はグレード2（中等度）であった。重篤な有害事象の脳出血による死亡が後観察期に1例に認められ，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。重篤な有害事象は25例に発現したが，いずれの事象も治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は4例に認められた（高血圧及び高血圧クリーゼ：1例，うっ血性心不全，高血圧性心筋症，高血圧クリーゼ及び肺水腫：1例，下痢：1例，そう痒症：1例）。これらの重篤な有害事象のうち，下痢及びそう痒症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，その他の事象はいずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

ベースラインと比較して投与期に悪化したグレード3又は4の血液学的検査値又は血液生化学検査値が認められた被験者はごく少数であった。グレード3又は4の検査値は単発的であるか又は病歴や透析中であることから予測される所見であるため，いずれも臨床的意義がないと判断された。肝代償不全の事象や薬物性肝障害が疑われる事象は認められなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図の評価において，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論：

- 透析中の被験者を含むCKDステージ4及びCKDステージ5を有する被験者にGLE/PIB 300 mg/120 mgの固定用量配合錠を1日1回12週間投与したところ，高い有効性が認められ，SVR12率は98.1%であった。
- 治療不成功は認められなかった。
- ベースライン時の宿主の因子又はウイルス学的因子（人口統計学的特性，ベースライン時のHCV RNA量，HCVジェノタイプ，CKDステージ，肝硬変の有無，関連する併存疾患，前治療歴，ベースライン時の変異の有無等）にかかわらず，高い有効性が認められた。
- GLE/PIBの有効性，安全性及び薬物動態プロファイルは良好であったことから，重度の腎機能障害を有する又は透析中の患者に対し用量調整をすることなく本レジメンを使用できることが裏付けられた。

M15-410 試験

治験の標題：A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Failed a Prior Direct-Acting Antiviral Agent (DAA)-Containing Therapy	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：31 施設（オーストラリア，フランス，スペイン，英国及び米国［自治領のプエルトリコを含む］）	
公表文献：抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日：2015 年 4 月 23 日 治験終了日：2016 年 10 月 13 日	開発のフェーズ：II

目的：

本試験のパート 1 の主要な目的は，直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）を含む前治療不成功の C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ（以下「GT」）1 に感染した成人患者にリバビリン（以下「RBV」）併用又は非併用下でグレカプレビル（以下「GLE」）及びピブレンタスビル（以下「PIB」）を投与したときの有効性及び安全性を評価することであった。パート 1 の結果が事前に定めた有効性及び安全性の基準を満たしたことから，パート 2 の投与群を検討した。パート 2 では，対象を広げ，大きな患者集団で評価することにより本レジメンの有効性及び安全性を確認した。

本試験のパート 1 の副次的な目的は，GLE，PIB 及び RBV の薬物動態を評価すること，並びに RBV の役割を評価することであった。

治験方法：

本試験は，DAA を含む前治療不成功の HCV GT1（パート 1 及びパート 2）又は GT4–6（パート 2）に感染した患者に RBV 併用又は非併用下で GLE 及び PIB を併用投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価する，2 つのパートからなる（パート 1 及びパート 2）第 II 相，無作為化，非盲検，多施設共同，拡大試験であった。

パート 1 では，約 50 例の被験者を組入れ，3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けることとした。

投与群 A：GLE 200 mg 1 日 1 回 + PIB 80 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 B：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回 + RBV 800 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 C：GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 A への組入れは，投与群 A の用量（GLE 200 mg 1 日 1 回 + PIB 80 mg 1 日 1 回）の開発を進めないことを決定したため，治験実施計画書改訂第 3 版にて中止した。その後，被験者を投与群 B 又は投与群 C に 1：1 の割合で無作為に割付けた（投与群 B 及び投与群 C：各 20 例）。パート 1 での無作為化は HCV GT1 のサブタイプ（1b 又は 1b 以外）及び以下の 3 種類の DAA 併用投与による前治療歴に基づき層別化した。

1. プロテアーゼ阻害剤（以下「PI」）併用又は非併用下での非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤既治療（ダクラタスビル［以下「DCV」］ + ソホスブビル［以下「SOF」］，DCV + アスナプレビル，DCV + シメプレビル［以下「SMV」］，レジパスビル + SOF，オムビタスビル + パリタプレビル / リトナビル等）
2. NS5A 阻害剤未治療 / PI 既治療（SMV + SOF，SMV + ペグインターフェロン及び RBV［以下「PR」］，テラプレビル + PR，boceprevir + PR）
3. 上記以外の DAA を含む前治療（SOF + PR，SOF + RBV 等）

本試験のパート 2 は，パート 1 の有効性及び安全性の基準が満たされたことから開始した。約 80 例の DAA 既治療の HCV GT1 又は GT4–6 に感染した代償性肝疾患を有する被験者（肝硬変の有無を問わない）を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けることとした。

投与群 D：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 E：GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回を 16 週間投与

パート 2 での無作為化は HCV のジェノタイプ（GT1 又は GT4–6）及び以下の 2 種類の DAA 併用投与による前治療歴に基づき層別化した。

1. PI 併用又は非併用下での NS5A 阻害剤既治療（DCV，レジパスビル又はオムビタスビルを含む併用療法のみ）
2. NS5A 阻害剤未治療 / 非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）PI 既治療（パリタプレビル / リトナビル，SMV，テラプレビル又は boceprevir を含む併用療法のみ）

安全性及び有効性は試験期間をとおして評価した。本試験は非盲検試験であるため，安全性データは本試験の投与期に治験依頼者がレビューした。

後観察期には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し投与終了後 24 週間の追跡調査を実施し，安全性，HCV RNA 量，並びに変異の発現及び / 又は持続を観察した。計画した試験期間（スクリーニング期を除く）は無作為化されたすべての被験者で最大 40 週間とした。

被験者数 (計画時と解析時) ：

計画時：最大 130 例（パート 1：約 50 例，パート 2：約 80 例）

解析時：141 例（パート 1：50 例，パート 2：91 例）の被験者を無作為に割付け，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上，70 歳以下（パート 1）又は 18 歳以上（パート 2）の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，完全な禁欲を実施する患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は許容される避妊法を使用中の患者）。
- スクリーニング時の臨床検査で HCV GT1（パート 1）又は HCV GT1 若しくは GT4–6（パート 2）の感染が確認されている患者。
- 次のいずれかに該当する C 型慢性肝炎患者：
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性であり，かつスクリーニング時に HCV RNA 及び抗 HCV 抗体が陽性であった患者。
  - スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり，かつ肝生検の結果が HCV 感染と一致した患者（又は組入れ前に実施した肝生検で，HCV 感染を示す所見が得られた患者）。
  - スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性であり，かつスクリーニングの 6 ヵ月以上前にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）の異常値が認められた患者。
- 次のいずれかに該当する患者：
  - DAA を含む前治療歴のある患者。
  - DAA を含む前治療で投与中に治療不成功に至った患者。
  - 後観察期中に再燃が認められた患者。

  治療はスクリーニング来院の 1 ヵ月以上前に終了していることとした。
- 実施医療機関の基準に従って肝硬変が認められないことが記録されている患者（パート 1 及びパート 2），又は肝硬変が記録されている患者（パート 2 のみ）。
- パート 2 の肝硬変患者の場合：スクリーニング時に Child-Pugh 分類スコア 6 以下の代償性肝硬変であること，かつ現在若しくは過去に Child-Pugh 分類 B 若しくは C の臨床所見が認められない又は腹水（身体所見で判明した場合），静脈瘤出血，門脈圧亢進症若しくは腹水に対するβ遮断薬や利尿薬の使用，肝性脳症など，肝代償不全の病歴（投与 1 日目の投与前を含む）を示す所見が認められない患者。

- パート 2 の肝硬変患者の場合：スクリーニング時の血清 α-フェトプロテイン 100 ng/mL 未満，かつスクリーニング前 3 ヵ月以内に実施した超音波検査，コンピュータ断層撮影（以下，「CT」）検査，磁気共鳴映像法（以下，「MRI」），又はスクリーニング時に実施した超音波検査の結果，肝細胞癌が認められない患者。超音波検査で肝細胞癌を疑う所見が認められた場合は，その後の肝臓の CT 又は MRI 検査で肝細胞癌が認められなければ本試験に適格とした。

主要除外基準：

- 治験薬又は治験薬の成分のいずれかに対し，高度の，致死的な，又はその他の臨床的に重大な過敏症の既往歴を有する患者。
- 妊娠中の女性，試験期間中に妊娠を計画する女性若しくは授乳中の女性，又はパートナーが妊娠中若しくは試験期間中に妊娠を計画する男性。
- 本試験の組入れ前（治験薬の投与開始前 6 ヵ月以内）に薬物やアルコールの乱用歴があり，治験実施計画書を遵守できないと治験責任医師が判断した患者。
- スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は抗ヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査結果が陽性であった患者。
- スクリーニング時に実施した HCV ジェノタイプ検査の結果，2 つ以上の HCV ジェノタイプの共感染が確認された患者。
- C 型慢性肝炎以外に肝疾患の原因がある患者。
- スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL 以下（パート 2：1000 IU/mL 未満），又は定量不能若しくは検出不能であった患者。
- GLE 又は PIB の投与歴がある患者。
- 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE，PIB 又は RBV の投与対象の候補として不適当と判断した患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Dosage Form/Mode of Administration	Bulk Lot Number
GLE (Part 1)	AbbVie	100 mg tablet/oral	[redacted]
PIB (Part 1)	AbbVie	40 mg tablet/oral	[redacted]
Ribavirin (Part 1)	Roche or Generic Manufacturer	200 mg tablet/oral	[redacted]
GLE/PIB [redacted] tablet (Part 2)	AbbVie	100 mg/40 mg tablet/oral	[redacted]

投与期間：

パート 1 の被験者には，GLE 及び PIB を 12 週間投与。

パート 2 の被験者には，GLE/PIB を 12 又は 16 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

該当せず。

評価基準：

有効性：

投与1日から投与終了後24週間までの各時点で，IU/mL単位の血漿中HCV RNA量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：

治験薬を投与したすべての被験者について，次世代シーケンス（以下「NGS」）により評価可能なサンプルに確認された，ベースライン時のNS3及びNS5Aの特徴的なアミノ酸部位の変異と適切な標準プロトタイプ配列との比較を解析した。治験薬を投与したが投与終了後12週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を達成せず，ベースライン後のサンプルでHCV RNA量が1000 IU/mL以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）NGSによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較

2）NGSによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的なアミノ酸部位の変異及び適切な標準プロトタイプ配列との比較

3）NGSにより評価したウイルス耐性の持続性

薬物動態：

GLE，PIB及びRBVの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者及び投与群ごとに表に示した。

安全性：

有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目はSVR12（HCV RNA量が治験薬の実際の最終投与日から12週間後に定量下限［以下「LLOQ」］未満）を達成した被験者の割合とした。投与群ごとにSVR12を達成した被験者数とその割合を求め，Wilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間と共に要約した。

更に，SVR12率の群間差を，分散を連続修正し，無作為化の各層別因子を調整したMantel-Haenszel（MH）検定を用いて解析した。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与終了後4週時点の持続性ウイルス学的著効（SVR4：HCV RNA量が治験薬の実際の最終投与日から4週間後にLLOQ未満）を達成した被験者の割合
- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中にHCV RNA量がLLOQ未満に低下した後100 IU/mL以上に増加したことが確認された場合，投与中にHCV RNA量が最低値より1 $\log_{10}$ IU/mLを超えて増加したことが確認された場合，又は6週間以上の投与の終了時にHCV RNA量がLLOQ以上であった場合）に至った被験者の割合
- 後観察期中に再燃（投与を終了し，終了時にHCV RNA量がLLOQを下回った被験者で，投与終了時から最終投与後12週間までにHCV RNA量がLLOQ以上と確認された場合）が認められた被験者の割合

投与群ごとに各副次評価項目に該当した被験者数とその割合を求め，Wilsonスコア法を用いて算出した95%信頼区間と共に要約した。

ウイルス学的耐性：
ベースライン時に被験者から取得した全サンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析を行った。
1）ポピュレーションシーケンス又はNGSにより確認されたベースライン時の特徴的なアミノ酸部位の変異又は主要なアミノ酸部位の変異をサブタイプごとの適切な標準プロトタイプ配列と比較し，変異の認められる被験者の割合を算出した。
2）ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間でSVR12率を比較した。

HCVジェノタイプ / サブタイプ：
正確なHCVのサブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべてのHCV配列について系統樹解析を実施した。

部分集団：
SVR12を達成した被験者の割合を部分集団変数（HCVジェノタイプのサブタイプ［1a，1b，4a等］，インターロイキン28B遺伝子型，ベースライン時のHCV RNA量，DAAによる前治療の種類等）により分類し示した。

薬物動態：
GLE，PIB及びRBVの血漿中濃度，並びにGLE及びPIBの薬物動態パラメータの値を被験者及び投与群ごとに表に示した。測定時点及び来院日別の要約統計量を算出した。

安全性：
治験薬を1回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。安全性の要約は投与群ごとに示した。有害事象（治験薬の投与開始後から最終投与後30日までに発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を医薬品規制用語集（MedDRA®）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAEグレード1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を記述統計量で要約した。また，毒性グレード及び潜在的肝毒性の基準に該当する値がベースライン後に認められた被験者数及び割合を要約した。臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値についてあらかじめ設定された基準に該当した値がベースライン後の投与中に認められた被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。

要約 / 結論
有効性及びウイルス学的耐性：
パート1
有効性：
パート1では，SVR12率はすべての投与群で86%を上回った。ウイルス学的治療不成功に至った被験者は2例（投与群B及び投与群Cの各1例，いずれもNS5A阻害剤＋PI既治療の被験者）のみであった。SVR12のデータが得られた被験者でのウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合は，投与群B及び投与群Cで4.5%（1/22例）と同率であったことから，RBVの併用は有効性を改善しないことが示唆された。

表 1. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）- パート 1（ITT 集団）

Assessment	Arm A 200 mg + 80 mg[a] QD × 12 Weeks N = 6	Arm B 300 mg + 120 mg[a] + RBV 800 mg QD × 12 Weeks N = 22	Arm C 300 mg + 120 mg[a] QD × 12 Weeks N = 22
SVR12, n/N (%)	6/6 (100)	21/22 (95.5)	19/22 (86.4)
95% CI[b]	61.0, 100.0	78.2, 99.2	66.7, 95.3
Nonresponse, n/N (%)	0/6	1/22 (4.5)	3/22 (13.6)
Reason for nonresponse, n/N (%)			
Virologic failure	0/6	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)
On-treatment virologic failure	0/6	0/22	1/22 (4.5)
Relapse	0/6	1/21 (4.8)	0/21
Non-virologic failure	0/6	0/22	2/22 (9.1)
Premature study drug discontinuation	0/6	0/22	0/22
HCV reinfection	0/6	0/22	0/22
Missing SVR12 data[c]	0/6	0/22	2/22 (9.1)
Other	0/6	0/22	0/22

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; LLOQ = lower limit of quantification; QD = once daily; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

a. Dose of GLE/PIB, respectively.

b. Confidence interval constructed using the Wilson score method.

c. These 2 subjects had demonstrated HCV RNA < LLOQ at Post-Treatment Week 8 but were considered nonresponders because no HCV RNA values in the SVR12 window were available.

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

被験者の大部分が SVR12 を達成し，人口統計学的特性又はベースライン時の特性（ベースライン時の HCV RNA 量，インターロイキン 28B 遺伝子型，人種，体容量指数，性別，年齢，ベースライン時の変異の有無，直近の DAA 投与からの経過時間）にかかわらず，投与群で高い有効性を示す割合であった。

ウイルス学的耐性：

検出閾値を 15%とした NGS によりベースライン時に NS3（155，156 又は 168 位）又は NS5A（24，28，30，31，58，92 又は 93 位）の主要なアミノ酸部位に変異が検出された被験者の割合は，パート 1 の全投与群の GT1a 感染被験者で NS3 が 7.1%（3/42 例），NS5A が 42.9%（18/42 例）であり，GT1b 感染被験者で NS3 が 25.0%（2/8 例），NS5A が 75.0%（6/8 例）であった。検出閾値を 15%とした NGS によりベースライン時に NS3 及び NS5A の両領域の主要なアミノ酸部位に変異が検出された被験者の割合は，GT1a 感染被験者で 4.8%（2/42 例），GT1b 感染被験者で 25.0%（2/8 例），GT1 感染被験者で 8%（4/50 例）であった。ベースライン時に NS3 又は NS5A に変異が検出された被験者の大部分は SVR12 を達成した。NS5A 阻害剤既治療 / PI 既治療の GT1a 感

染被験者 2 例（投与群 B 及び投与群 C の各 1 例）はウイルス学的治療不成功に至った。再燃が認められた投与群 B の被験者はベースライン時に NS3 の変異は認められず，NS5A に L31M 及び H58D の変異が認められた。ブレイクスルーが認められた投与群 C の被験者はベースライン時に NS3 に Y56H 及び D168A/T の変異，NS5A に M28V，Q30R 及び H58C の変異が認められた。パート 1 では，治療不成功に至った被験者数が限られるため，ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A の変異による治療転帰への明らかな影響はみられなかった。

パート 2

有効性：

パート 2 では，両投与群の SVR12 率は 88%を上回った。GLE/PIB 300 mg/120 mg 1 日 1 回の 12 週間投与は 16 週間投与と同様に有効であった。SVR12 率は 12 週間投与と 16 週間投与で同程度であったが，再燃率は 16 週間の投与群 E（0/43 例，0%）で 12 週間の投与群 D（4/43 例，9.3%）と比較して低かった。

表 2. 有効性主要評価項目：投与終了後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）- パート 2（ITT 集団）

Assessment	Arm D GLE/PIB 300 mg/120 mg QD × 12 Weeks N = 44	Arm E GLE/PIB 300 mg/120 mg QD × 16 Weeks N = 47	Arms D + E N = 91
SVR12, n/N (%)	39/44 (88.6)	43/47 (91.5)	82/91 (90.1)
95% CI[a]	76.0, 95.0	80.1, 96.6	82.3, 94.7
Nonresponse, n/N (%)	5/44 (11.4)	4/47 (8.5)	9/91 (9.9)
Reason for nonresponse, n/N (%)			
Virologic failure	5/44 (11.4)	4/47 (8.5)	9/91 (9.9)
On-treatment virologic failure	1/44 (2.3)	4/47 (8.5)	5/91 (5.5)
Relapse	4/43 (9.3)	0/43	4/86 (4.7)
Non-virologic failure	0/44	0/47	0/91
Premature study drug discontinuation	0/44	0/47	0/91
HCV reinfection	0/44	0/47	0/91
Missing SVR12 data	0/44	0/47	0/91
Other	0/44	0/47	0/91

CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing

a. Confidence interval constructed using the Wilson score method.

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA from a local laboratory present, then it was imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

パート 2 では，被験者の大部分が SVR12 を達成し，人口統計学的特性又はベースライン時の特性（年齢，性別，人種，体容量指数，注射剤の使用歴，HCV ジェノタイプ，HCV RNA 量，インターロイキン 28B 遺伝子

型，線維化ステージ等）にかかわらず，各投与群で高い有効性を示す割合であった。投与終了時から最終投与12週間後までにHCV RNA量がLLOQ以上と確認された（以下「Relapse12」）率は投与群Eで投与群Dと比較して低かった。主要な部分集団解析の結果は次のとおりであった。

- PI既治療 / NS5A阻害剤未治療の被験者では，SVR12率は100%（投与群D：14/14例，投与群E：13/13例）であった。
- NS5A阻害剤及びPI既治療の被験者では，SVR12率は12週間投与で78.6%（11/14例），16週間投与で81.3%（13/16例）であった。
- NS5A阻害剤既治療 / PI未治療被験者では，SVR12率は16週間投与（94.4%，17/18例）で12週間投与（87.5%，14/16例）と比較して高く，再燃は12週間投与で多く認められた（0例 vs 1例）。

両群全体で，NS5A阻害剤及びPI既治療の被験者（20.0%，6/30例）では，ウイルス学的治療不成功に至った割合は，NS5A阻害剤既治療 / PI未治療の被験者（8.8%，3/34例）及びPI既治療 / NS5A阻害剤未治療の被験者（0%，0/27例）と比較して高かった。

ウイルス学的耐性：

ITT集団の被験者91例のうち，89例から系統樹解析に用いるベースライン時のHCV NS3/4A又はNS5Aの配列が得られた。HCVのサブタイプ別の被験者数はGT1a 67例（75.3%），GT1b 18例（20.2%），GT1e 1例（1.1%），GT4r 3例（3.4%）であった。

検出閾値を15%としたNGSによりベースライン時にNS3（155，156又は168位）又はNS5A（24，28，30，31，58，92又は93位）の主要なアミノ酸部位に変異が検出された被験者の割合は，投与群DでNS3が15.9%（7/44例），NS5Aが65.9%（29/44例），投与群EでNS3が17.8%（8/45例），NS5Aが61.4%（27/44例）であった。両群でベースライン時にいずれの領域にも変異が認められなかった被験者の割合は同じであり（29.5%，13/44例），これらの被験者の多くは前治療歴の分類がPI既治療 / NS5A阻害剤未治療（投与群D：9例，投与群E：6例）であった。

ベースライン時の変異による治療転帰への影響を評価した。PI既治療 / NS5A阻害剤未治療の被験者では，全員がSVR12を達成したことから，ベースライン時のNS3及び / 又はNS5Aの変異による治療転帰への影響はみられなかった。NS5A阻害剤既治療の被験者では，前治療がNS5A阻害剤単独又はNS5A阻害剤とPIの併用であるかにかかわらず，ベースライン時にNS5Aの変異が認められる割合が高かった（80.6%，50/62例）。ベースライン時にNS5Aの変異が認められたNS5A阻害剤既治療 / PI未治療の被験者では，SVR12率は投与群Dで86.7%（13/15例），投与群Eで91.7%（11/12例）であった。PI未治療の被験者では，NS3の変異が認められた被験者は認められず，ベースライン時に変異が認められなかった被験者では，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。NS5A阻害剤既治療 / PI既治療の被験者では，ベースライン時にNS5Aのみに変異が認められた被験者でのSVR12率は投与群Dで71.4%（5/7例）であったが，投与群Eではすべての被験者（8/8例）がSVR12を達成した。NS5A阻害剤とPIの両方の前治療歴があり，両領域に変異がみられた被験者（投与群D：75.0%，3/4例，投与群E：25%，1/4例）でのSVR12率は，NS3単独の変異，NS5A単独の変異又は変異なしの被験者（投与群D：80%，8/10例，投与群E：100%，12/12例）と比較して低かった。両群でウイルス学的治療不成功に至った被験者の割合は，ベースライン時にNS5A又は両領域で複数の変異が認められた被験者でNS5Aの単一の変異又は変異なしの被験者と比較して高かったが，個々の被験者でみられた変異の組み合わせからはウイルス学的治療不成功を予測するパターンは認められなかった。

薬物動態：

GLE/PIB 300 mg/120 mgの用量レベルで投与した非肝硬変の被験者では，GLE 100 mg錠投与時のGLEの薬物動態学的曝露量は，GLE/PIB配合錠を投与したときと同程度であった。GLEの曝露量は肝硬変の被験者で非肝硬変の被験者と比較して多かった。

GLE/PIB 300 mg/120 mgの用量レベルで投与した非肝硬変の被験者では，PIB 40 mg錠投与時のPIBの薬物動態学的曝露量は，GLE/PIB配合錠を投与したときと同程度であった。PIBの曝露量は肝硬変の被験者と非肝硬変の被験者で同程度であった。

安全性：

パート 1：

パート 1 では，有害事象が認められた被験者の割合は，検討した GLE 及び PIB の用量に伴って増加することはなかった。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，最も多く発現した事象（10.0%以上）は，RBV を併用しない投与群では頭痛，疲労，関節痛及び悪心であり，RBV を併用する投与群では疲労，悪心，不眠症，頭痛，鼻咽頭炎，呼吸困難及びそう痒症であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現はまれであり（2 例に重篤な有害事象が各 1 件発現），DAA 及び RBV との因果関係「関連なし」と判断された。試験治療下で発現し，死亡に至った有害事象は認められなかった。試験治療下以外で発現した有害事象による死亡は 1 例（投与群 C）に認められ，当該被験者は転移性肝細胞癌の有害事象により後観察期に死亡し，DAA との因果関係「関連なし」と判断された。血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。また，グレード 3 の ALT 上昇や肝毒性と考えられる事象，肝代償不全 / 肝不全の事象は認められなかった。

パート 2：

パート 2 では，有害事象が認められた被験者の割合は 12 週間投与と 16 週間投与で同程度であった。有害事象が発現した被験者のほとんどは，有害事象の重症度が最高でグレード 1（軽度）であり，最も多く発現した事象（10.0%以上）は，12 週間の投与群で頭痛であり，16 週間の投与群では頭痛及び疲労であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現はまれであり（3 例），DAA との因果関係「関連なし」と判断された。死亡は認められなかった。2 例の被験者は試験治療下以外で発現した重篤な有害事象（肝細胞癌又は肝癌の診断）が認められたが，いずれも SVR12 を達成した。血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。グレード 3 の ALT 上昇は認められなかった。肝毒性と考えられる事象や肝代償不全 / 肝不全の事象は認められなかった。

本試験では安全性シグナルは認められなかった。

結論：

パート 1

GLE 及び PIB を併用投与したところ，SVR12 率は 86.4%以上であり，忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。有害事象のほとんどは軽度であり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。また，臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現はまれであり，有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

パート 2

NS5A 阻害剤及び / 又は PI などの DAA を含む前治療不成功の被験者（肝硬変の有無を問わない）に GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与したところ，高い有効性が認められ，SVR12 率は最大で 91.5%（16 週間投与群）であった。

本試験の組入れ前に不成功に至った前治療の種類により，有効性に差が認められた。

- PI 既治療（NS5A 阻害剤未治療）の被験者では，GLE/PIB を 12 週間又は 16 週間投与したときの SVR12 率は 100%であった。PI のみの前治療歴又は NS3 変異ありかつ NS5A 変異なしによる有効性への影響はみられなかった。これらの有効性の結果と GLE の耐性プロファイルから，PI 既治療（NS5A 阻害剤未治療）の患者は，RBV 併用又は非併用下での IFN + SOF 既治療の患者と同じレジメンで，有効な治療が可能であった。
- NS5A 阻害剤既治療の被験者では，ベースライン時の変異の有無にかかわらず，16 週間投与で 12 週間投与と比較して SVR12 率は高く，再燃率が低かった。
- NS5A 阻害剤のみを含むレジメン（PI を含まない）の前治療歴のある被験者では，GLE/PIB を 16

週間投与したときにSVR12率が最大（94.4%，17/18例）であった。

- PIとNS5A阻害剤の両方の前治療歴のある被験者では，有効性は低かった（投与群E［16週間］：81.3%，13/16例）。この部分集団で有効性が低かった原因は，ベースライン時にNS3及びNS5Aの両領域の主要なアミノ酸部位に変異が認められたためと考えられた。
- ベースライン時の耐性検査は，NS5A阻害剤又はPIのいずれかの前治療不成功の患者での治療反応を予測するうえで，前治療歴に対して重要な有用性を付加する可能性は低いと考えられた。PI及びNS5A阻害剤による前治療がいずれも不成功の患者では，両領域の主要部位に変異の認められた一部の被験者でSVR12率が低かったことから，より強力なレジメン（作用機序の異なるDAAを追加）でベネフィットが得られる可能性が高いと考えられた。

GLE/PIBを併用投与したところ，忍容性及び安全性プロファイルは良好であり，有害事象のほとんどは軽度であり，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。また，臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常の発現はまれであり，有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

薬物動態（パート1及びパート2）

- GLE/PIB 300 mg/120 mgの用量レベルで投与した非肝硬変の被験者では，GLE 100 mg錠投与時のGLEの薬物動態学的曝露量は，GLE/PIB配合錠を投与したときと同程度であった。GLEの曝露量は肝硬変の被験者で非肝硬変の被験者と比較して多かった。
- GLE/PIB 300 mg/120 mgの用量レベルで投与した非肝硬変の被験者では，PIB 40 mg錠投与時のPIBの薬物動態学的曝露量は，GLE/PIB配合錠を投与したときと同程度であった。PIBの曝露量は肝硬変の被験者と非肝硬変の被験者で同程度であった。

M14-867 試験

治験の標題：An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection (SURVEYOR-I).	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：28 施設（米国［自治領のプエルトリコを含む］，ニュージーランド，カナダ及びオーストラリア）	
公表文献：抄録 7 報	
治験期間： 治験開始日：2014 年 8 月 20 日 治験終了日：2016 年 2 月 19 日	開発のフェーズ：II

目的：本試験の主要な目的は，HCV ジェノタイプ（以下「GT」）1，4，5 及び 6 に感染した C 型慢性肝炎患者，代償性肝硬変の成人患者（HCV GT1 のみ）又は非肝硬変の成人患者（HCV GT1，GT4，GT5 又は GT6）にリバビリン（以下「RBV」）併用又は非併用下でグレカプレビル水和物（以下「GLE」）及びピブレンタスビル（以下「PIB」）を投与したときの有効性及び安全性を評価することであった。

副次的な目的は，本併用療法について GLE，PIB 及び RBV の薬物動態，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価することであった。

なお，治験実施計画書の当初の計画では RBV を投与する予定であったが，RBV を投与した投与群はなかった。

治験方法：

本試験は，HCV GT1，GT4，GT5 及び GT6 に感染した，代償性肝硬変の患者（HCV GT1 のみ）又は非肝硬変の患者（HCV GT1，GT4，GT5 又は GT6）に GLE 及び PIB を併用投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価する 2 つのパートからなる第 II 相，非盲検，多施設共同試験であった。パート 1 に組入れた被験者には GLE 及び PIB を 12 週間投与し，パート 2 に組入れた被験者には GLE 及び PIB を 8 又は 12 週間投与した。投与期を完了又は中止した被験者に対し 24 週間の追跡調査を実施し，HCV RNA 量の結果から有効性，並びにウイルス変異の発現及び持続を評価した。

パート 1 では，約 80 例の未治療又はペグインターフェロン / リバビリン（以下「PR」）既治療（無反応例）の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者を 2 つの投与群のうちいずれかに順次組入れた（予定症例数：各群 40 例）。

投与群 A：GLE 200 mg 1 日 1 回+ PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 B：GLE 200 mg 1 日 1 回+ PIB 40 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

本試験のパート 2 は，パート 1 の有効性及び安全性の結果の評価に基づき，以下のとおり開始した。

未治療又は PR 既治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者は投与群 K に，未治療又は PR 既治療の GT1 に感染した代償性肝硬変の被験者は投与群 F に，未治療又は PR 既治療の HCV GT4，GT5 及び GT6 に感染した非肝硬変の被験者は投与群 I に組入れた。

各投与群（予定症例数：各群 30 例）の用法及び用量は以下のとおりであった。

投与群 K：GLE 300 mg 1 日 1 回+ PIB 120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

投与群 F：GLE 200 mg 1 日 1 回+ PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与群 I：GLE 300 mg 1 日 1 回+ PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

投与期間が最適であるか判断するため，試験期間をとおして，投与後の再燃（投与終了時に HCV RNA 量が定量下限［以下「LLOQ」］未満の被験者で，後観察期中に HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合［HCV RNA 量が 2 回連続で LLOQ 以上］と定義）を観察した。各投与群内で，再燃が認められた被験者の割合が割付け通りに投与を完了した被験者の 10%を超えた場合（割付け通りに投与を完了した被験者を 10 例以上評価），同一投与群又は関連する投与群に組入れられ，割付けられた投与を完了していない残りすべての被験者又は一部

の被験者（例：既治療例）に対し，治験薬を更に4週間投与できることとした。

被験者数 (計画時と解析時) ：
計画時：最大350例（パート1：約80例，パート2：約270例）
解析時：174例（パート1：79例，パート2：95例）の被験者を組入れ，治験薬を1回以上投与した。

診断と主要な組入れ基準：

主要選択基準：

1. スクリーニング時に18歳以上，70歳以下の男性又は女性（女性の場合は，妊娠の可能性がない患者，女性パートナーのみと性的関係がある患者又は承認された避妊法を使用中の患者）。
2. スクリーニング時の臨床検査でHCV GT1（パート1及び2）又はGT4，GT5若しくはGT6（パート2）の感染が確認されている患者。
3. 次のいずれかに該当するC型慢性肝炎患者：
   - スクリーニングの6ヵ月以上前に抗HCV抗体又はHCV RNAが陽性であり，かつスクリーニング時にHCV RNA及び抗HCV抗体が陽性であった患者。
   - スクリーニング時に抗HCV抗体及びHCV RNAが陽性であり，かつ肝生検の結果が慢性HCV感染と一致した患者（又は組入れ前に実施した肝生検で，HCV感染を示す所見が得られた患者）。
4. 次のいずれかに該当する患者：
   - 未治療例：HCV感染に対する治療薬を投与されたことがない患者。
   - 既治療例：PR無反応例（パート1）又はPR既治療の患者（投与中の治療不成功又は前治療再燃の患者）（パート2）。
5. 地域の基準に従って，肝硬変の合併がないこと（パート1及びパート2の該当する投与群）又は代償性肝硬変の合併があること（パート2の該当する投与群［HCV GT1のみ］）が確認されている患者。

主要除外基準：

1. 何らかの薬剤に対し，重度，生命を脅かす又は重大な過敏症の既往歴を有する患者。
2. B型肝炎表面抗原（HBsAg）又は抗ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIVAb）の検査結果が陽性の患者。
3. スクリーニング期に実施したHCVジェノタイプ検査の結果，2つ以上のHCVジェノタイプとの共感染が確認された患者。
4. HCV感染以外に肝疾患がある患者。
5. スクリーニング時の血漿中HCV RNA量が10000 IU/mL以下，定量不能又は検出不能であった患者。
6. 直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）によるHCVの治療歴がある患者。
7. 治験責任医師が，何らかの理由により，GLE，PIB又はRBV（RBVは肝硬変を有する被験者のみ）の投与対象の候補として不適当と判断した患者。
8. パート2の代償性肝硬変の患者の場合：過去にChild-Pugh分類B若しくはC（スコア：>6）の臨床所見が認められた患者，又は腹水（身体所見で判明した場合），静脈瘤出血，門脈圧亢進症若しくは腹水に対するβ遮断薬の使用，肝性脳症など，肝代償不全の病歴を示す所見が認められた患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Investigational Product	Manufacturer	Dosage Form/Mode of Administration	Bulk Lot Number
GLE	AbbVie	100 mg tablet/Oral	[redacted]
PIB	AbbVie	40 mg tablet/Oral	[redacted]

投与期間：
パート 1 の被験者には，GLE 及び PIB を 12 週間投与。
パート 2 の被験者には，GLE 及び PIB を 8 又は 12 週間投与。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
該当せず。

評価基準：
有効性：
投与 1 日から投与終了 24 週間後までの各時点で，IU/mL 単位の血漿中 HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：
治験薬を投与したすべての被験者について，ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的な耐性関連アミノ酸変異及び標準プロトタイプ配列との比較を解析した。GLE 及び PIB を投与したが投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を達成せず，ベースライン後のサンプルで HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関して以下の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンス，ディープシーケンス又はクローナルシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認されたアミノ酸変異及びベースラインの配列との比較
2）ポピュレーションシーケンス又はディープシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された，特徴的な耐性関連変異及び標準プロトタイプ配列との比較
3）ポピュレーションシーケンス，ディープシーケンス又はクローナルシーケンスにより評価したウイルス変異の持続性

患者報告アウトカム：
EuroQol-5 Dimensions-5 Level（EQ-5D-5L）を使用して健康状態を評価した。chronic HCV Treatment Satisfaction Instrument（以下「HCVTSat」）を使用して治療満足度を評価した。C 型肝炎による労働生産性と活動性障害の質問票（Work Productivity and Activity Impairment questionnaire: Hepatitis C［WPAI：C 型肝炎］）を使用して，HCV による労働及び活動性への障害度を評価した。疲労重症度スケール（FSS）を使用して，疲労の重症度及び疲労による生活様式や活動への影響を評価した。Short Form 36-Version 2 Health Status Survey（SF-36v2）を使用して，機能面での健康及び全体的健康感を評価した。

薬物動態：
GLE 及び PIB の各血漿中濃度を要約した。

安全性：
有害事象の観察，身体的所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインによって，安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：
有効性：
主要評価項目は SVR12（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 12 週間後に LLOQ 未満）を達成した被験者の割合とした。投与群ごとに SVR12 を達成した被験者数とその割合を求め，Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。
副次評価項目は以下のとおりであった。

- SVR4（HCV RNA 量が治験薬の実際の最終投与日から 4 週間後に LLOQ 未満）を達成した被験者

- 投与中にウイルス学的治療不成功（投与中に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下した後 LLOQ 以上に増加したことが確認された場合，投与中に HCV RNA 量が最低値より 1 log10 IU/mL を超えて増加したことが確認された場合，又は 6 週間以上の治療の終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった場合）が認められた被験者の割合
- 後観察期中に再燃（予定通り治療を終了し，終了時に HCV RNA 量が LLOQ 未満の被験者で，治療終了時から最終投与 12 週間後までに HCV RNA 量が LLOQ 以上と確認された場合）が認められた被験者の割合

投与群ごとに各副次評価項目に該当した被験者数とその割合を求め，Wilson スコア法を用いて算出した 95%信頼区間と共に要約した。

以下の有効性評価項目についても，投与群ごとに記述的に要約した。

- 投与期中のベースライン後の各来院時に，HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合（測定データをそのまま使用）
- SVR24 を達成した被験者の割合
- SVR12 達成後に再燃が認められた被験者の割合

ウイルス学的耐性：

ベースラインのサンプルについて，ウイルス学的耐性に関する以下の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンス又は次世代シーケンスにより確認されたベースライン時の特徴的な耐性関連アミノ酸変異と標準プロトタイプ配列との比較

2）投与群 A，投与群 B 及び投与群 F の被験者について，ベースラインで変異が検出された被験者と検出されなかった被験者間での SVR12 達成率の比較

併用投与後に SVR を達成せず，HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者について，ウイルス学的耐性に関する次の解析を行った。

1）ポピュレーションシーケンスによりベースライン後の評価可能なサンプルに確認された変異とベースラインの配列との比較

2）ポピュレーションシーケンスにより最も多く確認されたアミノ酸変異及び同じサブジェノタイプの 2 例以上の被験者から得られた分離株で新たに発現又は増加したアミノ酸変異

3）耐性関連アミノ酸変異の持続性

HCV ジェノタイプ / サブタイプ：

HCV GT1，GT4，GT5 又は GT6 に感染した被験者の正確な HCV サブタイプを決定するため，各被験者のベースラインサンプルから得られたすべての HCV 配列について系統樹解析を実施した。

患者報告アウトカム：

HCVTSat 以外の患者報告アウトカム評価指標について，ベースラインからの変化を記述的に要約した。また，投与終了後 4 週に HCVTSat を用いて治療満足度を測定し，記述的に要約した。

薬物動態：

集中的な薬物動態サンプル採取を実施した来院日（投与 1 日及び投与 4 週）の GLE 及び PIB の各血漿中濃度を被験者及び投与群ごとに要約した。各被験者の結果は表に一覧で示し，各投与群の結果はサンプル採取時点ごとに要約統計量を算出した。また，投与 1 週以降の来院日の GLE 及び PIB の各血漿中濃度を要約した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。安全性の結果は，投与群ごとに要約した。有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA®）を用いてコード化した。有害事象（治験薬の投与開始以降，

最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化した事象）が認められた被験者数及びその割合（%）を MedDRA の器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語別に表にまとめた。有害事象が認められた被験者数をグレード（CTCAE グレード 1–5）別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。臨床検査値及びバイタルサインについてベースラインからベースライン後の各測定時点までの平均変化量を要約したほか，投与中に臨床検査値異常が認められた毒性グレード別の被験者数とその割合（%）及び事前に定義した基準に従って臨床的に意義があるものと判断するバイタルサインがベースライン後に認められた被験者数とその割合（%）についても同様に要約した。

要約 / 結論

有効性：

SVR12 達成率は，以下の表に示すとおり HCV ジェノタイプや線維化ステージ（代償性肝硬変を含む）又は HCV への前治療歴の有無などのベースライン特性にかかわらず，すべての投与群で 95%を超えた。

有効性主要評価項目：投与後 12 週のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	Part 1		Part 2		
	GT1-Infected		GT1-Infected		GT4-, GT5-, or GT6-Infected
	No Cirrhosis		No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis	No Cirrhosis
Assessment	Arm A 200 mg/ 120 mg[a] QD × 12 wks	Arm B 200 mg/ 40 mg[a] QD × 12 wks	Arm K 300 mg/ 120 mg[a] QD × 8 wks	Arm F 200 mg/ 120 mg[a] QD × 12 wks	Arm I 300 mg/ 120 mg[a] QD × 12 wks
SVR_{12}, n/N (%)	40/40 (100)	38/39 (97.4)	33/34 (97.1)	26/27 (96.3)	34/34 (100)
95% CI[b]	91.2, 100	86.8, 99.5	85.1, 99.5	81.7, 99.3	89.8, 100
Nonresponders[c], n/N (%)	0/40	1/39 (2.6)	1/34 (2.9)	1/27 (3.7)	0/34 (0)
Reason for nonresponse, n/N (%)					
Virologic failure	0/40	1/39 (2.6)	0/34	1/27 (3.7)	0/34
On-treatment virologic failure	0/40	0/39	0/34	0/27	0/34
Relapse	0/40	1/38 (2.6)	0/33	1/27 (3.7)	0/34
Non-virologic failure	0/40	0/39	1/34 (2.9)	0/27	0/34
Premature study drug discontinuation	0/40	0/39	1/34 (2.9)	0/27	0/34
Missing SVR_{12} data	0/40	0/39	0/34	0/27	0/34
Other	0/40	0/39	0/34	0/27	0/34

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks post dosing

a. Doses of GLE and PIB, respectively.

b. Confidence interval constructed using the Wilson score method.

c. Did not achieve SVR12 for any reason.

Note: Backward imputation, where applicable, was to be used to impute missing data; after applying backward imputations, subjects with missing data were counted as failures.

174 例のすべての被験者で最終投与日に HCV RNA 量が LLOQ 未満となり，171 例（98.3%）が SVR12 を達成し，3 例が SVR12 を達成しなかった。SVR12 を達成しなかった 3 例中 2 例は投与終了後 4 週に再燃が認められ，1 例は投与 29 日に有害事象の腺癌により投与を中止した（本被験者は SVR4 を達成したが，投与後 12 週の来院前に死亡した）。非肝硬変の HCV GT1 感染被験者では，12 週間投与群（投与群 A 及び B）と 8 週間投与群（投与群 K）の間で SVR12 達成率に意味のある差は認められなかった。

非肝硬変の HCV GT1，GT4，GT5 及び GT6 感染被験者のうち，GLE 200 mg 又は 300 mg 及び PIB 120 mg を投与された被験者 107 例では，再燃が認められた被験者はいなかった。同じ被験者集団のうち，最低用量での併用投与（GLE 200 mg 及び PIB 40 mg）を受けた被験者では，1 例（38 例中，投与群 B）に再燃が認められた。
200 mg/120 mg を 12 週間投与された代償性肝硬変の HCV GT1 感染被験者では，1 例（27 例中，投与群 F）に再燃が認められた。

SVR12 を達成した 171 例のうち HCV RNA データが得られた 168 例が SVR24 も達成した。SVR12 評価時点から SVR24 評価時点までの間に再燃は認められなかった。

すべての投与群では，ほとんどの被験者（83.3%）で投与 2 週までに HCV RNA 量が LLOQ 未満となり，1 例を除きすべての被験者が投与 4 週までに LLOQ 未満となった。

ウイルス学的耐性：

投与群 I の被験者から得られた HCV 非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）及び HCV 非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）の配列を系統樹解析した結果，11 種類の HCV サブタイプ（4a：18 例，4d：2 例，4g/4k：1 例，4o：1 例，5a：1 例，6a：2 例，6e：4 例，6h：1 例，6p：1 例，6q：1 例及び 6r：2 例）が特定された。

ベースラインでの変異は主に，NS3/4A 領域（43.0%，74/172 例）及び NS5A 領域（20.9%，36/172 例）の特異的な耐性関連アミノ酸部位で検出されたが，いずれの投与群でもこれらの変異による治療効果への影響はみられなかった。2 例の HCV GT1a 感染被験者にウイルス学的治療不成功が認められた。治療不成功の時点で，2 例とも NS5A 変異の発現が確認されたが，耐性に関連したアミノ酸部位での NS3/4A 変異の発現は認められなかった。両被験者とも，投与終了後 24 週まで NS5A 変異が持続した。

薬物動態：

HCV 感染被験者では，GLE 及び PIB の両曝露量とも用量依存的な増加を示した。GLE の曝露量は，代償性肝硬変の被験者の方が非肝硬変の被験者より高かった。PIB の曝露量は代償性肝硬変の被験者と非肝硬変の被験者で同程度であった。

安全性：

GLE 及び PIB による併用投与の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは良好であった。用量依存的な有害事象は認められなかった。代償性肝硬変の被験者（投与群 F）で得られた GLE 及び PIB による併用投与の安全性プロファイルは，同一用量を投与された非肝硬変の被験者（投与群 A）と同様であった。有害事象の多くは軽度であった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 例の被験者が死亡し，このうち 1 例は有害事象の腺癌による死亡（当該事象による治験薬投与中止後の死亡），もう 1 例は有害事象に該当しない自殺既遂による死亡であった。死亡に至ったいずれの事象も，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

有害事象の概要 – パート 1 及び 2（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects				
	Part 1		Part 2		
	GT1-Infected		GT1-Infected		GT4-, GT5-, or GT6-Infected
	No Cirrhosis		No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis	No Cirrhosis
Type of Adverse Event	Arm A 200 mg/ 120 mg[a] QD × 12 wks N = 42	Arm B 200 mg/ 40 mg[a] QD × 12 wks N = 39	Arm K 300 mg/ 120 mg[a] QD × 8 wks N = 34	Arm F 200 mg/ 120 mg[a] QD × 12 wks N = 27	Arm I 300 mg/ 120 mg[a] QD × 12 wks N = 32
Any TEAE	26 (61.9)	30 (76.9)	23 (67.6)	14 (51.9)	23 (71.9)
Serious TEAEs	1 (2.4)	0	1 (2.9)	1 (3.7)	0
TEAEs leading to discontinuation of study drug	0	0	1 (2.9)	0	0
TEAEs leading to death	0	0	1 (2.9)	0	0
All deaths[b]	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Dose of GLE and PIB, respectively.

b. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Two subjects assigned to Arm I received GLE 200 mg QD + PIB 120 mg QD for 12 weeks and are therefore included in Arm A instead of Arm I.

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン及び心電図の評価において，臨床的に意味のある所見は認められなかった。Hy's law の基準に該当する肝機能検査値を示した被験者はいなかった。
本治験では，安全性シグナルは認められなかった。

結論：

- HCV GT1，GT4，GT5 又は GT6 に慢性的に感染した被験者に GLE 及び PIB を 8 又は 12 週間投与したところ，SVR12 達成率は，HCV ジェノタイプ，線維化ステージ（代償性肝硬変を含む）又は HCV 治療歴の有無などのベースライン特性にかかわらず，すべての投与群で 95%を超えた。
- 非肝硬変の HCV GT1 感染被験者では，8 週間を超えて投与してもそれ以上の有効性の改善はみられなかった。
- 代償性肝硬変の HCV GT1 感染被験者は再燃率が低く，12 週間投与が適切であることが示唆された。
- GLE 及び PIB の最高用量（それぞれ 300 mg 及び 120 mg）は有効性が最も高く，再燃の抑制も可能な用量であると考えられる。再燃が認められた両被験者とも，第 III 相試験で検討予定の用量（300 mg / 120 mg）よりも低用量で GLE 及び PIB の併用投与を受けていた。
- SVR12 達成後に再燃が認められた被験者はいなかった。
- ベースラインで認められた特徴的な耐性関連変異は，主に NS3/4A 領域及び NS5A 領域で検出されたが，これらの変異による治療効果への影響はみられなかった。
- HCV 感染被験者では，GLE 及び PIB の両曝露量とも用量依存的な増加を示した。GLE の曝露量は，代償性肝硬変の被験者の方が非肝硬変の被験者より高かった。PIB の曝露量は代償性肝硬変の被験者と非

肝硬変の被験者で同程度であった。

- GLE 及び PIB による併用投与の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは良好であった。
- 用量依存的な有害事象は認められなかった。
- 代償性肝硬変の被験者（投与群 F）で得られた GLE 及び PIB による併用療法の安全性プロファイルは，同一用量を投与された非肝硬変の被験者（投与群 A）と同様であった。
- 本試験では，安全性シグナルは認められなかった。

M13-576 試験

治験の標題：A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	
施設数 / 実施国名：約 35 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 治験終了日（中間解析時点）：2016 年 9 月 23 日（データカットオフ日）	開発のフェーズ：II/III

目的：

本試験の主要な目的は以下のとおりであった。

- グレカプレビル（以下「GLE」）及び / 又はピブレンタスビル（以下「PIB」）を含むレジメンの投与後に投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を達成した被験者を対象に，ウイルス学的反応の持続性を評価する。
- ウイルス学的治療不成功に至った被験者における薬剤耐性に関連した特徴的な C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）アミノ酸変異の持続を評価する。

副次的な目的は以下のとおりであった。

- 肝疾患の進行に関連する以下の医学的事象を要約する。
  - 肝代償不全関連事象（静脈瘤出血，新たな腹水，特発性細菌性腹膜炎，肝性脳症，肝腎症候群，肝性胸水又は肝代償不全のその他の所見等）
  - Child-Pugh 分類の変化
  - 肝移植
  - 肝細胞癌
  - 死亡
- 以下の臨床検査及びスコアの結果を要約する。

  フィブロテスト，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / 血小板比（以下「APRI」），インターフェロンγ誘導たん白 10（IP-10），α-フェトプロテイン，フィブロスキャン及び肝生検

治験方法：

本試験は，第 II 相又は第 III 相の先行試験において，HCV 感染の治療として GLE 及び / 又は PIB を含むレジメン（用量を問わない）を 1 回以上投与した被験者を対象とした第 II/III 相，多施設共同試験であった。

1 日目の来院時に，治験に関連する手順を実施する前に被験者から書面による同意（署名及び日付の記入）を取得した。本試験への組入れに先立ち，治験責任医師は被験者がすべての適格基準を満たしているかを評価した。

被験者は HCV を対象とした治験依頼者の先行試験において後観察期を完了することとした。すべての被験者を対象に，先行試験での直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）の最終投与後約 3 年間にわたって追跡調査を実施した。例外として，再投与する被験者は投与終了後 12 週まで追跡調査を実施した。3 年間には，先行試験での後観察期に加えて，先行試験完了から本試験への組入れまでの期間も含めた。

再投与しない被験者は，先行試験での DAA の最終投与後 3 ヵ月目及び 6 ヵ月目，その後は 6 ヵ月ごとに約 3 年間規定来院のために実施医療機関を外来受診した。ウイルス学的治療不成功に至り，再投与を受ける被験者は，再投与開始以降 1 回のみ投与終了後 12 週に外来受診し，SVR12 の結果を評価し，本試験を中止することとした。

被験者数（計画時と解析時）： 計画時：約 400 例（ウイルス学的治療不成功に至り，GLE/PIB を含むレジメンを直後に投与しないすべての被験者を組入れることとした） 中間解析時：治験実施計画書改訂第 1 版の実施下で 101 例の被験者を組入れた（第 2 版の実施下で更に 300 例を組入れ予定）。
診断と主要な組入れ基準： 主要選択基準： 1. 米国の新薬治験許可申請（IND）に基づき実施された，HCV を対象とした第 II 相又は第 III 相の先行試験（M14-213 試験，M14-867 試験，M14-868 試験，M15-410 試験，M13-590 試験，M15-464 試験，M13-594 試験，M13-583 試験，M14-172 試験，M15-462 試験 ）において，GLE 及び / 又は PIB の投与を 1 回以上受けた被験者。 2. 先行試験での治験依頼者の DAA の最終投与から本試験への組入れまでの期間が 2 年以内の被験者。 3. 治験に関連する手順を開始する前に，独立審査委員会又は倫理委員会が承認した同意文書に自発的に署名し，日付を記入した被験者。 4. 先行試験の後観察期を完了した被験者。 主要除外基準： 1. 治験責任医師が，何らかの理由により，本試験に不適当と判断した被験者（先行試験において，治験手順を遵守しなかった場合等）。 2. 先行試験で GLE 及び / 又は PIB を投与した後，HCV に対する治験中の抗ウイルス薬を投与した被験者。 3. GLE/PIB の先行試験において，治験薬の投与中止による非ウイルス学的治療不成功に至った被験者。 4. 先行試験でウイルス学的治療不成功に至り，再投与のために治験依頼者の M15-942 試験に参加する被験者。
被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号： 治験薬の投与なし。 投与期間： 該当せず。
対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号： 該当せず。

評価基準：
有効性：
各測定時点での log_{10} IU/mL 単位の HCV RNA 量によりウイルス学的反応を評価した。

ウイルス学的耐性：
1 日目の来院時と必要に応じてその後の各測定時点に，先行試験での DAA の最終投与後約 3 年間にわたって，ポピュレーションシーケンス及び / 又はディープシーケンスにより耐性に関連するアミノ酸変異の持続性を評価することとした。

肝疾患の進行：
臨床検査（フィブロテスト及び APRI）の結果，並びに肝代償不全関連事象（静脈瘤出血，新たな腹水，特発性細菌性腹膜炎，肝性脳症，肝腎症候群，肝性胸水又は肝代償不全のその他の所見等），Child-Pugh 分類の変化，肝移植，肝細胞癌及び死亡を含む肝疾患の進行に関連する医学的事象の記録に基づき，肝疾患の進行を評価した。

安全性：
治験手順に関連する重篤な有害事象又は治験責任医師により先行試験での GLE 及び / 若しくは PIB の投与との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象のみを評価した。

統計手法：
有効性：
主要評価項目は，先行試験で SVR12 を達成し，本試験に組入れられた被験者のうち，本試験の最終追跡調査までの時期を問わず，持続性ウイルス学的著効が認められた被験者及び再燃又は新たな HCV 感染が認められた被験者の割合とした。HCV 治療薬の標的遺伝子の DNA 配列の系統樹解析に基づき，再燃の可能性が高い被験者と新たな HCV 感染の可能性が高い被験者を分けて要約することとした。更に，先行試験の投与終了時に HCV RNA 量が LLOQ 未満を達成した被験者での DAA 療法終了からと，先行試験で SVR12 を達成した一部の被験者での SVR12 達成時点から再燃又は新たな感染までの期間を，カプラン・マイヤー曲線を用いて図に示した。

ウイルス学的耐性：
ベースライン後の測定時点でポピュレーションシーケンス及び / 又はディープシーケンスにより確認された各アミノ酸部位の変異をベースライン時の配列及び標準プロトタイプ配列と比較し，DAA の標的遺伝子別に要約することとした。また，付随するリストを提示することとした。

安全性：
重篤な有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA®）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。肝疾患の進行に関連する医学的事象及び臨床検査値の変動を要約することとした。

要約 / 結論
中間解析報告書には，データカットオフ日の 2016 年 9 月 23 日時点で臨床データベースから得られた臨床データを示した（治験実施計画書改訂第 1 版の実施下で第 II 相試験から組入れられた被験者から得られた 12 ヵ月間のすべての来院データを含む）。

有効性：
本試験の参加に適格であり，参加が提案されたが，先行試験においてウイルス学的治療不成功に至った被験者は 2016 年 9 月 23 日時点で本試験に組入られていなかった。したがって，治験実施計画書に規定された耐性の持続性に関する解析は実施できなかった。
本試験に組入れられた被験者全員が先行試験で SVR12 を達成した被験者であった（101/101 例，100%）。追跡

調査期間（先行試験でのDAAの最終投与からの期間）の中央値は548日であった。本試験を継続した86例の被験者全員に持続性ウイルス学的著効が認められ，再燃又は再感染は認められなかった。本試験の参加を中止した15例においても最終来院時に持続性ウイルス学的著効が認められた。 安全性： 治験手順と関連のある重篤な有害事象又は治験責任医師により先行試験でのGLE及び / 又はPIBの投与との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。データカットオフ時点で，肝疾患の進行に関連する事象又は死亡の報告はなかった。
結論： 本試験に組入れられた被験者全員が先行試験でSVR12を達成した被験者であった（101/101例，100%）。追跡調査期間（先行試験でのDAAの最終投与からの期間）の中央値は548日であった。本試験を継続した86例の被験者全員に持続性ウイルス学的著効が認められ，再燃又は再感染は認められなかった。本試験の参加を中止した15例においても最終来院時に持続性ウイルス学的著効が認められた。 治験手順と関連のある重篤な有害事象又は治験責任医師により先行試験でのGLE及び / 又はPIBの投与との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。データカットオフ時点で，肝疾患の進行に関連する事象又は死亡の報告はなかった。