CTD 第2部
2.7 臨床概要

MSD 株式会社

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

レベトール®カプセル200 mg の SOF/VEL 配合錠との併用投与の効能・効果及び用法・用量追加に係わる承認事項一部変更承認申請において、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな情報はない。

C Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

レベトール®カプセル200 mg の SOF/VEL 配合錠との併用投与の効能・効果及び用法・用量追加に係わる承認事項一部変更承認申請において、臨床薬理試験に関する新たな情報はない。

C Confidential

2.7.3　臨床的有効性

レベトール®カプセル200 mg の SOF/VEL 配合錠との併用投与の効能・効果及び用法・用量追加に係わる承認事項一部変更承認申請において、有効性を検討した臨床試験は国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921試験）のみであり、GS-US-342-3921試験の有効性は[2.5.4 項]及び[2.7.6.3.1 項]に記載した。

C Confidential

2.7.4　　臨床的安全性

レベトール®カプセル200 mg の SOF/VEL 配合錠との併用投与の効能・効果及び用法・用量追加に係わる承認事項一部変更承認申請において、安全性を検討した臨床試験は国内第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921試験）のみであり、GS-US-342-3921試験の安全性は[2.5.5 項]及び[2.7.6.3.1 項]に記載した。

C Confidential

2.7.5　参考文献

該当なし

目次

頁
表一覧 2
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　臨床試験一覧表 6
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 8
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 8
2.7.6.3.1　第3相試験（GS-US-342-3921試験）（評価資料） 8
2.7.6.3.1.1　試験の概要 8
2.7.6.3.1.2　結果の要約 11
2.7.6.3.1.3　結論 36
2.7.6.3.1.4　付録 38

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 7
表 2.7.6.3.1-1　GS-US-342-3921試験：被験者の内訳（スクリーニングを受けた被験者） 11
表 2.7.6.3.1-2　GS-US-342-3921試験：人口統計学的及びベースラインの特性（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.6.3.1-3　GS-US-342-3921試験：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団） 15
表 2.7.6.3.1-4　GS-US-342-3921試験：SVR12率（最大の解析対象集団） 17
表 2.7.6.3.1-5　GS-US-342-3921試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団） 18
表 2.7.6.3.1-6　GS-US-342-3921試験：SVR4率、SVR12率及び SVR24率 （最大の解析対象集団） 19
表 2.7.6.3.1-7　GS-US-342-3921試験：SVR12及び SVR24の一致率（最大の解析対象集団） 20
表 2.7.6.3.1-8　GS-US-342-3921試験:人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12率（最大の解析対象集団） 21
表 2.7.6.3.1-9　GS-US-342-3921試験：ベースラインの疾患特性別の SVR12率 （最大の解析対象集団） 22
表 2.7.6.3.1-10　GS-US-342-3921試験：投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量< LLOQ（15 IU/mL）の被験者の割合（最大の解析対象集団） 25
表 2.7.6.3.1-11　GS-US-342-3921試験：ベースラインの NS5A RAV の有無別 （15%カットオフ）SVR12率 28
表 2.7.6.3.1-12　GS-US-342-3921試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.6.3.1-13　GS-US-342-3921試験：いずれかの投与群で5%以上の被験者に報告された 有害事象（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.6.3.1-14　GS-US-342-3921試験：いずれかの投与群で5%以上の被験者に報告され、 治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.6.3.1-15　GS-US-342-3921試験：いずれかの投与群で2例以上の被験者に報告された Grade 3の有害事象（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.6.3.1-16　GS-US-342-3921試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.6.3.1-17　GS-US-342-3921試験：全ての治験薬の投与中止に至った有害事象 （安全性解析対象集団） 33
表 2.7.6.3.1-18　GS-US-342-3921試験：いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った 有害事象（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.6.3.1-19　GS-US-342-3921試験：Grade 3の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.6.3.1-20　GS-US-342-3921試験：投与開始後にヘモグロビン値が10 g/dL 未満 又は8.5 g/dL 未満まで低下した被験者の割合（安全性解析対象集団） 35

Confidential

表 2.7.6.3.1-21　GS-US-342-3921試験 : Grade 3の血清生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）.....36

C Confidential

付録一覧

頁
付録 2.7.6.3.1-1 有害事象一覧 39
付録 2.7.6.3.1-2 副作用一覧 44
付録 2.7.6.3.1-3 重篤な有害事象発現例の叙述 46

Confidential

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASV	asunaprevir	アスナプレビル
BID	twice daily	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLDQ-HCV	Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV	慢性肝疾患質問票-HCV
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DAA	direct-acting antiviral	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	daclatasvir	ダクラタスビル
ECG	electrocardiogram	心電図
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価-疲労
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
LDV	ledipasvir	レジパスビル
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NI	nucleoside inhibitor	核酸型阻害薬
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q1	first quartile	第1四分位
Q3	third quartile	第3四分位
QD	once daily	1日1回
QoL	quality of life	生活の質
RAV	resistance-associated variant	耐性変異
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	Short Form Health Survey	ショートフォーム健康調査
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
SVRxx	sustained viral/virologic response (at) xx weeks after discontinuation/cessation of therapy	投与終了後 xx 週時点の持続的ウイルス陰性化
ULN	upper limit of normal	正常範囲上限
VEL	velpatasvir (GS-5816)	ベルパタスビル
WPAI: Hep C	Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C	仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎

C Confidential

2.7.6　　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens[a]	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Phase 3 Studies								
Japanese Evaluation								
Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-342-3921	Evaluate the efficacy of treatment with SOF/VEL for 12 or 24 weeks as measured by SVR12. Evaluate the safety and tolerability of each treatment regimen.	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study	Subjects were randomized to 1 of 2 treatment groups and received the following treatments: • Group 1: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID) • Group 2: SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD + RBV (600, 800, or 1000 mg/day divided BID)	Group 1: 12 weeks Group 2: 24 weeks	Randomized: 117 Treated: 117 Completed Study Treatment: 114 Group 1: Treated: 57 Completed: 56 Group 2: Treated: 60 Completed: 58	Subjects with chronic GT1 or 2 HCV infection, who had previously failed a DAA-containing regimen	Study completed; Final CSR [資料 5.3.5.1.1: GS_US_342_3921]

BID = twice daily; CSR = clinical study report; FDC = fixed-dose combination; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; SVR12 = sustained virologic response at 12 weeks following completion of all treatment; VEL = velpatasvir

C Confidential

2.7.6.2　　個々の臨床薬理試験のまとめ

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

2.7.6.3　　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　　第3相試験（GS-US-342-3921試験）（評価資料）

2.7.6.3.1.1　　試験の概要

項目	内容
試験番号	GS-US-342-3921 [資料5.3.5.1.1: GS_US_342_3921]
試験の標題	直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ1又は2の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを12又は24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3相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
開発相	第3相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 ・　投与終了後12週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）を達成した被験者の割合を指標として、ソホスブビル（SOF）／ベルパタスビル（VEL）配合錠とリバビリン（RBV）を12又は24週間併用投与したときの抗ウイルス効果を評価する ・　集積された安全性データをレビューすることにより、それぞれの投与レジメンの安全性及び忍容性を評価する 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 ・　投与終了後4週時点及び24週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4及び SVR24）を達成した被験者の割合を評価する ・　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 ・　投与期間中及び投与終了後の血液中 C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）動態を評価する ・　投与期間中及び投与終了後の SOF 及び VEL に対する耐性ウイルスの出現について評価する 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 ・　別途同意が得られた被験者を対象として、遺伝子探索研究（ファーマコゲノミクス等）により、疾患の自然経過、治療へのウイルス学的応答性及び／又は薬物療法に対する忍容性を予測し得る遺伝子マーカーを特定又は検証する ・　健康関連の生活の質（QoL）に対する SOF/VEL＋RBV の治療効果を評価する
試験デザイン	国内で実施した、本第3相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験では、直接作用型抗ウイルス薬（DAA）含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ1又は2の慢性 HCV 感染被験者を対象として、SOF/VEL＋RBV を12又は24週間投与したときの抗ウイルス効果、安全性及び忍容性を評価した。ジェノタイプ1の HCV 感染被験者は非構造蛋白質（NS）5A 阻害薬を含むレジメンに対する前治療不成功例、ジェノタイプ2の HCV 感染被験者は少なくとも1種類の DAA 含有レジメンに対する前治療不成功例とした。

C Confidential

	約110例の被験者を以下の2つの投与群のいずれかに1:1の比率でランダム割付けすることとした： ・　SOF/VEL＋RBV 12週間投与群：SOF/VEL（400/100 mg）配合錠1日1回 ＋ 体重別用量の RBV カプセルを12週間投与 ・　SOF/VEL＋RBV 24週間投与群：SOF/VEL（400/100 mg）配合錠1日1回 ＋ 体重別用量の RBV カプセルを24週間投与 スクリーニング時の肝硬変の有無及び HCV ジェノタイプ（ジェノタイプ1又は2）による層別ランダム化を行った。約20例は、スクリーニング時に Child-Pugh 分類 A の代償性肝硬変を有する被験者を登録することとした。約90例はジェノタイプ1、約20例はジェノタイプ2の HCV 感染被験者が登録されるよう計画した。 投与期間を問わず全被験者が投与終了後の Week 4、12及び24に来院することとした。 別途、同意が得られた被験者については、ゲノミクスサブスタディへの参加に適格とした。ゲノミクスサブスタディの血液検体は Day 1来院時又は試験中のいずれかの時点で採取した。
診断及び主な選択基準	適格症例は、ジェノタイプ1又は2の慢性 HCV 感染症で、DAA 含有レジメンに対する治療不成功歴を有し、肝硬変の有無が診断されている、20歳以上の男性又は妊娠／授乳中ではない女性とした。 <u>前治療歴に関する選択・除外基準：</u> ・　DAA 含有レジメンによる治療期間が少なくとも4週間あること ・　ジェノタイプ1の被験者は、NS5A 阻害薬による治療歴を有すること ・　ジェノタイプ2の被験者は、少なくとも1種類の DAA による治療歴を有すること ・　服薬不順守によるウイルス学的治療不成功を理由として直前の治療を中止していないこと ・　過去に SOF＋RBV を不耐容により中止していないこと
被験者数	計画時：約110例 解析時： ・　ランダム化解析対象集団：117例 ・　最大の解析対象集団（FAS）：117例 ・　安全性解析対象集団：117例
被験薬の用量、用法及びロット番号	・　SOF/VEL を400/100 mg の用量（配合錠1錠を1日1回）で経口投与した。 ・　RBV（レベトール®）を被験者の体重に基づき、1日用量として600、800又は1000 mg/日（3、4又は5 × 200 mg カプセルを1日2回に分けて投与）で経口投与した。 本試験で使用した治験薬のロット番号は以下であった。 ・　SOF/VEL：[redacted] ・　RBV：[redacted]
対照薬の用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	投与期間は12又は24週間であった。
評価基準	有効性：HCV RNA 量を測定するために、血液検体をスクリーニング時、Day 1（投与前）、投与期間中の Week 1、2、3、4、5、6、8、10及び12（全被験者）、Week 16、20及び24（24週間投与群のみ）、早期中止時（該当した場合）、並びに投与終了後の Week 4、12及び24の時点で採取した。本

C Confidential

	試験の HCV RNA 量の定量には COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test v2.0を用いた。本分析法の定量下限（LLOQ）は 15 IU/mL であった。 薬物動態：薬物動態（PK）解析用の血液検体を投与期間中の各来院時に全被験者より採取した。別途同意が得られた一部の被験者（目標：約20例）は、投与期間中の Week 2、3又は4来院時に多数回採血を行う任意の PK サブスタディへ参加した。投与後24時間にわたり連続的に PK 検体を採取し、SOF、SOF の代謝物 GS-566500及び GS-331007、VEL、並びに RBV の血漿中濃度を測定した。 安全性：安全性の評価には、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定、並びに身体検査が含まれた。 QoL：健康関連 QoL の評価には、ショートフォーム健康調査（SF-36）、慢性肝疾患質問票-HCV（CLDQ-HCV）、慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-F）質問票、並びに仕事の生産性及び活動障害：C 型肝炎（WPAI: Hep C）質問票を用いた。
統計手法	有効性：主要有効性評価項目は、FAS において治験薬の投与終了後12週時点の HCV RNA 量 LLOQ 未満（SVR12）を達成した被験者の割合とした。SVR12率の Clopper-Pearson 法に基づく点推定値及び正確な両側95%信頼区間（CI）をそれぞれの投与群に対して算出した。主要有効性解析では､2つの投与群それぞれのジェノタイプ1の HCV 感染被験者の SVR12率を、ヒストリカルコントロールの SVR12率50%と、有意水準を0.025とする両側正確1標本二項検定を用いて比較した。ジェノタイプ2の HCV 感染被験者においては、統計的仮説検定は実施しなかった。 副次的有効性評価項目として、SVR4、SVR24、ウイルス学的治療不成功及び投与期間中の各来院時の HCV RNA 量 LLOQ 未満を達成した被験者の割合、投与終了までの HCV RNA の絶対量及びベースラインからの変化量、並びにベースライン時、SOF/VEL＋RBV による治療中及び治療後の HCV 薬剤耐性変異の特徴を評価した。 連続データに基づく全ての評価項目について､投与群別に記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第1四分位［Q1］、第3四分位［Q3］、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータに基づく評価項目は全てその定義を満たした被験者の数及び割合を用いて要約した。 薬物動態：本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、PK 解析及び結果については別途報告する予定である。 安全性:治験薬を少なくとも1回投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性の評価には有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査値、バイタルサインの測定及び身体検査が含まれた。安全性データは投与群別に解析し、治験薬の初回投与時から最終投与後30日までに収集された全てのデータを解析対象とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0でコード化した。 QoL：健康関連 QoL は SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：C 型肝炎質問票を用いて評価した。投与群ごとに、ベースラインから各評価時点までの変化量及び投与終了時点から投与終了後の各評価時点までの変化量について、Wilcoxon 符号付順位検定を用いて探索的に検討した。ベ

C Confidential

	ースラインから各評価時点までの変化量の投与群間の差については、Wilcoxon 順位和検定を用いて探索的に検討した。
試験実施期間	2016年7月25日（最初の被験者のスクリーニング日） 2017年8月25日（最後の被験者の最終観察日）

2.7.6.3.1.2　結果の要約

2.7.6.3.1.2.1　被験者の内訳及び背景

本試験における被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

ランダム割付けした被験者117例全例が治験薬を少なくとも1回投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた（SOF/VEL + RBV 12週間投与群57例及び SOF/VEL + RBV 24週間投与群60例）。大部分の被験者（97.4%、114/117例）が治験薬の投与を完遂した。3例（2.6%）が治験薬の投与を早期に中止した（SOF/VEL + RBV 12週間投与群1例及び SOF/VEL + RBV 24週間投与群2例）。3例はいずれも有害事象による治験薬の投与中止であった。

表 2.7.6.3.1-1　GS-US-342-3921 試験：被験者の内訳（スクリーニングを受けた被験者）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks	SOF/VEL+RBV 24 Weeks	Total
Subjects Screened			132
Subjects Not Randomized			15
Subjects Randomized	57	60	117
Subjects Randomized but Never Treated	0	0	0
Subjects in Safety Analysis Set	57	60	117
Subjects in Full Analysis Set	57	60	117
Subjects in PK Analysis Set	57	60	117
Study Treatment Status			
Completed Study Treatment	56 (98.2%)	58 (96.7%)	114 (97.4%)
No FU-4 HCV RNA Assessment and Thereafter	0	0	0
With FU-4 but no FU-12 HCV RNA Assessment and Thereafter	1	0	1
Discontinued Study Treatment	1 (1.8%)	2 (3.3%)	3 (2.6%)
No FU-4 HCV RNA Assessment and Thereafter	0	0	0
With FU-4 but no FU-12 HCV RNA Assessment and Thereafter	0	0	0
Reason for Premature Discontinuation of Study Treatment			
Adverse Event	1 (1.8%)	2 (3.3%)	3 (2.6%)

FU-x = follow up visit at x weeks after discontinuing treatment
The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Safety Analysis Set includes subjects who received at least 1 dose of study drug.
Full Analysis Set includes subjects who were randomized into the study, and received at least 1 dose of study drug.
PK Analysis Set includes subjects who were randomized, received at least 1 dose of study drug, and for whom concentration data of analytes SOF (and its metabolites GS-566500 and GS-331007) and VEL are available.
Source: Table 15.8.1.3

C Confidential

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群の間で大きな違いはなかった。全体として、被験者の57.3%は女性であった。平均年齢は63歳（範囲：21～81歳）であり、被験者の46.2%は65歳以上であった。被験者のベースライン時の体格指数（BMI）平均値は23.8 kg/m^2（範囲：18.0～35.9）であり、被験者の35.0%は BMI 25 kg/m^2以上であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-2　　GS-US-342-3921 試験：人口統計学的及びベースラインの特性（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks			Total
	GT-1 (N=47)	GT-2 (N=10)	Total (N=57)	GT-1 (N=48)	GT-2 (N=12)	Total (N=60)	(N=117)
Age at Baseline (Years)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	63 (9.7)	59 (15.7)	62 (11.0)	64 (10.1)	61 (7.2)	63 (9.6)	63 (10.3)
Median	64	63	64	66	62	64	64
Q1, Q3	55, 70	55, 68	55, 70	58, 72	59, 65	59, 71	57, 70
Min, Max	38, 81	21, 76	21, 81	35, 79	46, 70	35, 79	21, 81
Age at Baseline Category							
< 65 Years	25 (53.2%)	7 (70.0%)	32 (56.1%)	23 (47.9%)	8 (66.7%)	31 (51.7%)	63 (53.8%)
≥ 65 Years	22 (46.8%)	3 (30.0%)	25 (43.9%)	25 (52.1%)	4 (33.3%)	29 (48.3%)	54 (46.2%)
Sex at Birth							
Male	18 (38.3%)	5 (50.0%)	23 (40.4%)	20 (41.7%)	7 (58.3%)	27 (45.0%)	50 (42.7%)
Female	29 (61.7%)	5 (50.0%)	34 (59.6%)	28 (58.3%)	5 (41.7%)	33 (55.0%)	67 (57.3%)
Race							
Asian (Japanese)	47 (100.0%)	10 (100.0%)	57 (100.0%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)	117 (100.0%)
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	24.1 (3.73)	23.8 (2.39)	24.1 (3.52)	23.2 (3.35)	24.7 (4.88)	23.5 (3.70)	23.8 (3.61)
Median	23.7	23.1	23.5	22.8	23.7	23.1	23.4
Q1, Q3	21.4, 26.5	22.3, 25.1	21.9, 26.1	20.8, 25.5	22.1, 26.0	20.9, 25.5	21.2, 25.7
Min, Max	18.2, 32.5	20.6, 29.0	18.2, 32.5	18.0, 30.1	18.3, 35.9	18.0, 35.9	18.0, 35.9
Baseline Body Mass Index Category							
< 25 kg/m^2	29 (61.7%)	7 (70.0%)	36 (63.2%)	33 (68.8%)	7 (58.3%)	40 (66.7%)	76 (65.0%)
≥ 25 kg/m^2	18 (38.3%)	3 (30.0%)	21 (36.8%)	15 (31.3%)	5 (41.7%)	20 (33.3%)	41 (35.0%)

GT = genotype, Body Mass Index (BMI) = [weight (kg) / (height $(m)^2$)]
Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
Source: Table 15.8.3.1

C Confidential

被験者のベースラインの疾患特性を[表 2.7.6.3.1-3]に示す。

大部分の被験者（81.2%［1a が2.6%、1b が78.6%］）がジェノタイプ1の HCV 感染症であり、18.8%（2a/2c が6.0%、2b が5.1%、サブタイプ未確定が7.7%）はジェノタイプ2の HCV 感染症であった。被験者の57.3%が IL28B 遺伝子型 non-CC（CT 又は TT）であった。計39例（33.3%）がスクリーニング時に肝硬変を有していた。全被験者でのベースライン時の HCV RNA 量の平均値（SD）は 6.2（0.54）$\log_{10}$ IU/mL であり、被験者の大半はベースライン時の HCV RNA 量が5 $\log_{10}$ IU/mL 以上（95.7%）、800,000 IU/mL 以上（78.6%）であった。

ジェノタイプ1の HCV 感染被験者全例が NS5A 阻害薬による治療歴があり、被験者の大半が、NS5A 阻害薬 ＋NS3阻害薬（82.1%）、NS5A 阻害薬 ＋NS5B 阻害薬（8.4%）、又は NS5A 阻害薬 ＋ NS5B 阻害薬 ＋ NS3阻害薬（7.4%）を含む複数のクラスの DAA を用いた治療に不成功であった。具体的な前治療での DAA の組合せは、ジェノタイプ1の被験者の86.3%がダクラタスビル塩酸塩（DCV）+アスナプレビル（ASV）、14.7%がレジパスビル（LDV）／SOF であった。ジェノタイプ2の HCV 感染被験者では、大半（90.9%）が NS5B 阻害薬である SOF による前治療歴を有していた。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-3　　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks			
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**	**Total (N=117)**
HCV Genotype							
Genotype 1	47 (100.0%)	0	47 (82.5%)	48 (100.0%)	0	48 (80.0%)	95 (81.2%)
Genotype 1a	2 (4.3%)	0	2 (3.5%)	1 (2.1%)	0	1 (1.7%)	3 (2.6%)
Genotype 1b	45 (95.7%)	0	45 (78.9%)	47 (97.9%)	0	47 (78.3%)	92 (78.6%)
Genotype 2	0	10 (100.0%)	10 (17.5%)	0	12 (100.0%)	12 (20.0%)	22 (18.8%)
Genotype 2 (No Confirmed Subtype)	0	5 (50.0%)	5 (8.8%)	0	4 (33.3%)	4 (6.7%)	9 (7.7%)
Genotype 2a/2c	0	3 (30.0%)	3 (5.3%)	0	4 (33.3%)	4 (6.7%)	7 (6.0%)
Genotype 2b	0	2 (20.0%)	2 (3.5%)	0	4 (33.3%)	4 (6.7%)	6 (5.1%)
Cirrhosis							
Yes	16 (34.0%)	2 (20.0%)	18 (31.6%)	18 (37.5%)	3 (25.0%)	21 (35.0%)	39 (33.3%)
No	31 (66.0%)	8 (80.0%)	39 (68.4%)	30 (62.5%)	9 (75.0%)	39 (65.0%)	78 (66.7%)
IL28B							
CC	15 (31.9%)	8 (80.0%)	23 (40.4%)	21 (43.8%)	6 (50.0%)	27 (45.0%)	50 (42.7%)
Non-CC	32 (68.1%)	2 (20.0%)	34 (59.6%)	27 (56.3%)	6 (50.0%)	33 (55.0%)	67 (57.3%)
CT	28 (59.6%)	1 (10.0%)	29 (50.9%)	20 (41.7%)	6 (50.0%)	26 (43.3%)	55 (47.0%)
TT	4 (8.5%)	1 (10.0%)	5 (8.8%)	7 (14.6%)	0	7 (11.7%)	12 (10.3%)
Baseline HCV RNA (log_{10} IU/mL)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	6.2 (0.47)	6.6 (0.46)	6.3 (0.49)	6.2 (0.51)	6.2 (0.86)	6.2 (0.58)	6.2 (0.54)
Median	6.3	6.6	6.4	6.3	6.6	6.3	6.3
Q1, Q3	6.0, 6.5	6.4, 7.0	6.1, 6.6	6.0, 6.5	5.7, 6.9	5.9, 6.7	6.0, 6.6
Min, Max	4.8, 7.1	5.5, 7.1	4.8, 7.1	4.3, 7.1	4.6, 6.9	4.3, 7.1	4.3, 7.1

C Confidential

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks			
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**	**Total (N=117)**
Baseline HCV RNA Category							
< 800,000 IU/mL	10 (21.3%)	1 (10.0%)	11 (19.3%)	10 (20.8%)	4 (33.3%)	14 (23.3%)	25 (21.4%)
≥ 800,000 IU/mL	37 (78.7%)	9 (90.0%)	46 (80.7%)	38 (79.2%)	8 (66.7%)	46 (76.7%)	92 (78.6%)
Baseline HCV RNA Log Category							
< 5 $\log_{10}$ IU/mL	2 (4.3%)	0	2 (3.5%)	1 (2.1%)	2 (16.7%)	3 (5.0%)	5 (4.3%)
≥ 5 $\log_{10}$ IU/mL	45 (95.7%)	10 (100.0%)	55 (96.5%)	47 (97.9%)	10 (83.3%)	57 (95.0%)	112 (95.7%)
Baseline ALT (U/L)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	42 (26.4)	26 (16.0)	39 (25.5)	42 (28.9)	49 (37.3)	43 (30.6)	41 (28.2)
Median	30	20	29	32	42	33	30
Q1, Q3	23, 56	13, 28	21, 51	18, 53	15, 76	18, 58	20, 54
Min, Max	11, 128	13, 57	11, 128	10, 112	11, 120	10, 120	10, 128
Baseline ALT Category							
≤ 1.5 × ULN	35 (74.5%)	9 (90.0%)	44 (77.2%)	36 (75.0%)	7 (58.3%)	43 (71.7%)	87 (74.4%)
> 1.5 × ULN	12 (25.5%)	1 (10.0%)	13 (22.8%)	12 (25.0%)	5 (41.7%)	17 (28.3%)	30 (25.6%)
Estimated Glomerular Filtration Rate Using the Cockcroft-Gault Equation (mL/min)							
N	47	10	57	48	12	60	117
Mean (SD)	82.0 (22.19)	83.2 (25.64)	82.2 (22.59)	80.5 (25.48)	90.1 (33.87)	82.4 (27.32)	82.3 (25.02)
Median	79.2	74.1	78.0	74.7	76.2	75.3	76.8
Q1, Q3	67.8, 93.6	70.8, 94.8	67.8, 93.6	64.8, 87.3	71.1, 97.8	65.4, 87.3	66.6, 90.6
Min, Max	45.0, 144.6	55.2, 136.2	45.0, 144.6	48.6, 193.8	61.2, 167.4	48.6, 193.8	45.0, 193.8

GT = genotype
Baseline value is the last available value on or prior to first dose date of any study drug.
HCV genotype was determined by Covance lab using LiPA 2.0 or NS5B Sanger.
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Source: Table 15.8.3.1

C Confidential

2.7.6.3.1.2.2　　有効性の結果

本試験はSVR12率に関する主要有効性評価項目を達成し、両投与群のジェノタイプ1のHCV感染被験者のSVR12率は、ヒストリカルコントロールのSVR12率50%に対して統計学的な優越性（$p < 0.001$）を示した[表 2.7.6.3.1-4]。

ジェノタイプ1及び2の両集団、並びに全体集団において、SOF/VEL＋RBVの投与期間を12週間から24週間に延長することでSVR12率は上昇した。患者集団別のSVR12率は以下のとおりであった。

ジェノタイプ1の被験者

- SOF/VEL＋RBV 12週間投与群：85.1%（40/47例、95% CI：71.7%～93.8%）
- SOF/VEL＋RBV 24週間投与群：97.9%（47/48例、95% CI：88.9%～99.9%）

ジェノタイプ2の被験者

- SOF/VEL＋RBV 12週間投与群：70.0%（7/10例、95% CI：34.8%～93.3%）
- SOF/VEL＋RBV 24週間投与群：91.7%（11/12例、95% CI：61.5%～99.8%）

全体

- SOF/VEL＋RBV 12週間投与群：82.5%（47/57例、95% CI：70.1%～91.3%）
- SOF/VEL＋RBV 24週間投与群：96.7%（58/60例、95% CI：88.5%～99.6%）

表 2.7.6.3.1-4　　GS-US-342-3921試験：SVR12率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	GT-2 (N=10)	Total (N=57)	GT-1 (N=48)	GT-2 (N=12)	Total (N=60)
SVR12	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%
p-value (Compared to 50%)	< 0.001	—[a]	—[a]	< 0.001	—[a]	—[a]

GT = genotype
a　No statistical comparisons were performed for subjects with genotype 2 HCV infection.
A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, "< LLOQ TND" or "< LLOQ detected"); otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.
The p-value is obtained from the 2-sided exact 1-sample binomial test for the superiority over the performance goal of 50%.
Source: Table 15.9.1

本試験における被験者の投与終了後12週時点のウイルス学的転帰を[表 2.7.6.3.1-5]に示す。

SOF/VEL＋RBV 12週間投与群では、57例中10例（17.5%）がSVR12を達成しなかった。これらの被験者に投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、9例は再燃、1例は"その他"

C Confidential

に分類される治療不成功であった。再燃例9例のうち、6例はジェノタイプ1、3例はジェノタイプ2の HCV 感染被験者であった。“その他”に分類された被験者はジェノタイプ1の HCV 感染症であり、発疹の有害事象により Day 8に治験薬の投与を早期に中止した。

SOF/VEL + RBV 24週間投与群では、60例中2例（3.3%）が SVR12を達成しなかった。このうち投与期間中のウイルス学的治療不成功例は認められず、2例はいずれも再燃であった。再燃例2例のうち、1例はジェノタイプ1、他の1例はジェノタイプ2の HCV 感染被験者であった。

表 2.7.6.3.1-5　GS-US-342-3921 試験：ウイルス学的転帰（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	GT-2 (N=10)	Total (N=57)	GT-1 (N=48)	GT-2 (N=12)	Total (N=60)
SVR12	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
Overall Virologic Failure	6/47 (12.8%)	3/10 (30.0%)	9/57 (15.8%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)	2/60 (3.3%)
Relapse	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	9/56 (16.1%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)	2/60 (3.3%)
Completed Study Treatment	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	9/56 (16.1%)	1/46 (2.2%)	1/12 (8.3%)	2/58 (3.4%)
Discontinued Study Treatment	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/2
On-Treatment Virologic Failure	0/47	0/10	0/57	0/48	0/12	0/60
Other	1/47 (2.1%)	0/10	1/57 (1.8%)	0/48	0/12	0/60

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Relapse = confirmed HCV RNA ≥ LLOQ during the posttreatment period having achieved HCV RNA < LLOQ at last on treatment visit.
On-Treatment Virologic Failure = Breakthrough (confirmed HCV RNA ≥ LLOQ after having previously had HCV RNA < LLOQ while on treatment), Rebound (confirmed > 1 $\log_{10}$ IU/mL increase in HCV RNA from nadir while on treatment), or Nonresponse (HCV RNA persistently ≥ LLOQ through 8 weeks of treatment).
Other = subject who did not achieve SVR12 and did not meet virologic failure criteria.
Source: Table 15.9.2.1.1

投与終了後の各評価時点における SVR 率を[表 2.7.6.3.1-6]に示す。

大部分の再燃は投与終了後の Week 4来院時までに認められた。SOF/VEL + RBV 12週間投与群では、9例中7例が投与終了後の Week 4までに、残る2例が投与終了後の Week 4と Week 12の間に再燃に至り、投与終了後の Week 12から Week 24の間に再燃は認められなかった。SOF/VEL + RBV 24週間投与群では、2例中1例が投与終了後の Week 4までに、残る1例が投与終了後の Week 4と Week 12の間に再燃に至り、投与終了後の Week 12から Week 24の間に再燃は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-6　　GS-US-342-3921 試験：SVR4 率、SVR12 率及び SVR24 率
（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
SVR4	42/47 (89.4%)	7/10 (70.0%)	49/57 (86.0%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	76.9% to 96.5%	34.8% to 93.3%	74.2% to 93.7%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
SVR12	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%
SVR24	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
SVRx is sustained virologic response (HCV RNA < LLOQ) x weeks after stopping study treatment.
A missing SVR value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, "< LLOQ TND" or "< LLOQ detected"); otherwise, the missing SVR value is imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.2.2

本試験における SVR12及び SVR24の一致率を[表 2.7.6.3.1-7]に示す。

SOF/VEL + RBV 12及び24週間投与群では、それぞれ56例及び60例が投与終了後の Week 12及び Week 24に HCV RNA 量を測定した。その結果、両投与群における SVR12と SVR24の一致率は100%であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-7　　GS-US-342-3921 試験：SVR12 及び SVR24 の一致率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks						SOF/VEL+RBV 24 Weeks					
	GT-1		GT-2		Total		GT-1		GT-2		Total	
	SVR24		SVR24		SVR24		SVR24		SVR24		SVR24	
	Yes (N=40)	No (N=6)	Yes (N=7)	No (N=3)	Yes (N=47)	No (N=9)	Yes (N=47)	No (N=1)	Yes (N=11)	No (N=1)	Yes (N=58)	No (N=2)
SVR12												
Yes	40	0	7	0	47	0	47	0	11	0	58	0
No	0	6	0	3	0	9	0	1	0	1	0	2
Positive Predictive Value	100.0%		100.0%		100.0%		100.0%		100.0%		100.0%	

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Only subjects that have both Posttreatment Week 12 and Posttreatment Week 24 data are included in the analysis.
Source: Table 15.9.2.3

ベースラインでの被験者の特性及び疾患特性別の SVR12率を、それぞれ[表 2.7.6.3.1-8]及び[表 2.7.6.3.1-9]に示す。

全体集団での結果と同様に、各部分集団を通じ、SVR12率は SOF/VEL＋RBV 24週間投与群の方が SOF/VEL＋RBV 12週間投与群よりも高かった。

SOF/VEL＋RBV 12週間投与群での SVR12率は、65歳未満の被験者の方が65歳以上の被験者よりも低く（78.1% vs 88.0%）、男性被験者の方が女性被験者よりも低く（73.9% vs 88.2%）、BMI 25 kg/m^2未満の被験者の方が BMI 25 kg/m^2以上の被験者よりも低かった（75.0% vs 95.2%）。また、代償性肝硬変を有する被験者及び肝硬変のない被験者における SVR12率は、それぞれ83.3%（15/18例）及び82.1%（32/39例）であった。前治療の DAA クラス別に SVR12率を要約すると、NS5B 阻害薬の併用を含む NS5A 阻害薬 ＋NS3阻害薬（NS5A 阻害薬 ＋NS3阻害薬 ± NS5B 阻害薬）で86.7%（39/45例）、NS5B 阻害薬で66.7%（6/9例）、NS5A 阻害薬 ＋ NS5B 阻害薬で100.0%（1/1例）であった。また、薬剤別では、DCV＋ASV で85.7%（36/42例）、SOF で75.0%（9/12例）、LDV/SOF で100.0%（3/3例）であった。

SOF/VEL＋RBV 24週間投与群での SVR12率は、部分集団を通じて類似しており、全体集団での高い SVR12率との一貫性がみられた。代償性肝硬変を有する被験者及び肝硬変のない被験者における SVR12率は、それぞれ100.0%（21/21例）及び94.9%（37/39例）であった。前治療の DAA クラスにかかわらず SVR12率は一貫して高く、NS5A 阻害薬 ＋NS3阻害薬 ± NS5B 阻害薬で97.7%（42/43例）、NS5B 阻害薬で100.0%（8/8例）、NS5A 阻害薬 ＋NS5B 阻害薬で100.0%（8/8例）であった。また、薬剤別では、DCV＋ASV で97.6%（40/41例）、SOF で95.5%（21/22例）、LDV/SOF で100.0%（12/12例）であった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-8　　GS-US-342-3921 試験：人口統計学的特性及びベースラインの特性別の SVR12 率（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Overall	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%
Age at Baseline (Years)						
< 65	20/25 (80.0%)	5/7 (71.4%)	25/32 (78.1%)	22/23 (95.7%)	8/8 (100.0%)	30/31 (96.8%)
95% CI	59.3% to 93.2%	29.0% to 96.3%	60.0% to 90.7%	78.1% to 99.9%	63.1% to 100.0%	83.3% to 99.9%
≥ 65	20/22 (90.9%)	2/3 (66.7%)	22/25 (88.0%)	25/25 (100.0%)	3/4 (75.0%)	28/29 (96.6%)
95% CI	70.8% to 98.9%	9.4% to 99.2%	68.8% to 97.5%	86.3% to 100.0%	19.4% to 99.4%	82.2% to 99.9%
Sex at Birth						
Male	14/18 (77.8%)	3/5 (60.0%)	17/23 (73.9%)	20/20 (100.0%)	6/7 (85.7%)	26/27 (96.3%)
95% CI	52.4% to 93.6%	14.7% to 94.7%	51.6% to 89.8%	83.2% to 100.0%	42.1% to 99.6%	81.0% to 99.9%
Female	26/29 (89.7%)	4/5 (80.0%)	30/34 (88.2%)	27/28 (96.4%)	5/5 (100.0%)	32/33 (97.0%)
95% CI	72.6% to 97.8%	28.4% to 99.5%	72.5% to 96.7%	81.7% to 99.9%	47.8% to 100.0%	84.2% to 99.9%
Baseline BMI (kg/m^2)						
< 25	23/29 (79.3%)	4/7 (57.1%)	27/36 (75.0%)	32/33 (97.0%)	6/7 (85.7%)	38/40 (95.0%)
95% CI	60.3% to 92.0%	18.4% to 90.1%	57.8% to 87.9%	84.2% to 99.9%	42.1% to 99.6%	83.1% to 99.4%
≥ 25	17/18 (94.4%)	3/3 (100.0%)	20/21 (95.2%)	15/15 (100.0%)	5/5 (100.0%)	20/20 (100.0%)
95% CI	72.7% to 99.9%	29.2% to 100.0%	76.2% to 99.9%	78.2% to 100.0%	47.8% to 100.0%	83.2% to 100.0%

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, "< LLOQ TND" or "< LLOQ detected"); otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group and subgroup is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.3

C Confidential

表 2.7.6.3.1-9　　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの疾患特性別の SVR12 率
（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Overall	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	47/57 (82.5%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)	58/60 (96.7%)
95% CI	71.7% to 93.8%	34.8% to 93.3%	70.1% to 91.3%	88.9% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.5% to 99.6%
Prior DAAs						
NS5A Only	1/2 (50.0%)	0/0	1/2 (50.0%)	0/0	0/0	0/0
95% CI	1.3% to 98.7%	—	1.3% to 98.7%	—	—	—
NS5A + NS5B	1/1 (100.0%)	0/0	1/1 (100.0%)	7/7 (100.0%)	1/1 (100.0%)	8/8 (100.0%)
95% CI	2.5% to 100.0%	—	2.5% to 100.0%	59.0% to 100.0%	2.5% to 100.0%	63.1% to 100.0%
NS5A + NS3	35/41 (85.4%)	1/1 (100.0%)	36/42 (85.7%)	36/37 (97.3%)	1/1 (100.0%)	37/38 (97.4%)
95% CI	70.8% to 94.4%	2.5% to 100.0%	71.5% to 94.6%	85.8% to 99.9%	2.5% to 100.0%	86.2% to 99.9%
NS5A + NS5B + NS3	3/3 (100.0%)	0/0	3/3 (100.0%)	4/4 (100.0%)	1/1 (100.0%)	5/5 (100.0%)
95% CI	29.2% to 100.0%	—	29.2% to 100.0%	39.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%	47.8% to 100.0%
NS5B Only	0/0	6/9 (66.7%)	6/9 (66.7%)	0/0	8/8 (100.0%)	8/8 (100.0%)
95% CI	—	29.9% to 92.5%	29.9% to 92.5%	—	63.1% to 100.0%	63.1% to 100.0%
NS5B + NS3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
95% CI	—	—	—	—	0.0% to 97.5%	0.0% to 97.5%
Cirrhosis						
Yes	13/16 (81.3%)	2/2 (100.0%)	15/18 (83.3%)	18/18 (100.0%)	3/3 (100.0%)	21/21 (100.0%)
95% CI	54.4% to 96.0%	15.8% to 100.0%	58.6% to 96.4%	81.5% to 100.0%	29.2% to 100.0%	83.9% to 100.0%
No	27/31 (87.1%)	5/8 (62.5%)	32/39 (82.1%)	29/30 (96.7%)	8/9 (88.9%)	37/39 (94.9%)
95% CI	70.2% to 96.4%	24.5% to 91.5%	66.5% to 92.5%	82.8% to 99.9%	51.8% to 99.7%	82.7% to 99.4%

C Confidential

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
IL28B						
CC	15/15 (100.0%)	5/8 (62.5%)	20/23 (87.0%)	21/21 (100.0%)	5/6 (83.3%)	26/27 (96.3%)
95% CI	78.2% to 100.0%	24.5% to 91.5%	66.4% to 97.2%	83.9% to 100.0%	35.9% to 99.6%	81.0% to 99.9%
Non-CC	25/32 (78.1%)	2/2 (100.0%)	27/34 (79.4%)	26/27 (96.3%)	6/6 (100.0%)	32/33 (97.0%)
95% CI	60.0% to 90.7%	15.8% to 100.0%	62.1% to 91.3%	81.0% to 99.9%	54.1% to 100.0%	84.2% to 99.9%
CT	21/28 (75.0%)	1/1 (100.0%)	22/29 (75.9%)	19/20 (95.0%)	6/6 (100.0%)	25/26 (96.2%)
95% CI	55.1% to 89.3%	2.5% to 100.0%	56.5% to 89.7%	75.1% to 99.9%	54.1% to 100.0%	80.4% to 99.9%
TT	4/4 (100.0%)	1/1 (100.0%)	5/5 (100.0%)	7/7 (100.0%)	0/0	7/7 (100.0%)
95% CI	39.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%	47.8% to 100.0%	59.0% to 100.0%	—	59.0% to 100.0%
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
< 800,000	10/10 (100.0%)	1/1 (100.0%)	11/11 (100.0%)	10/10 (100.0%)	4/4 (100.0%)	14/14 (100.0%)
95% CI	69.2% to 100.0%	2.5% to 100.0%	71.5% to 100.0%	69.2% to 100.0%	39.8% to 100.0%	76.8% to 100.0%
≥ 800,000	30/37 (81.1%)	6/9 (66.7%)	36/46 (78.3%)	37/38 (97.4%)	7/8 (87.5%)	44/46 (95.7%)
95% CI	64.8% to 92.0%	29.9% to 92.5%	63.6% to 89.1%	86.2% to 99.9%	47.3% to 99.7%	85.2% to 99.5%
Baseline HCV RNA Category (log_{10} IU/mL)						
< 5	2/2 (100.0%)	0/0	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	3/3 (100.0%)
95% CI	15.8% to 100.0%	—	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%	15.8% to 100.0%	29.2% to 100.0%
≥ 5	38/45 (84.4%)	7/10 (70.0%)	45/55 (81.8%)	46/47 (97.9%)	9/10 (90.0%)	55/57 (96.5%)
95% CI	70.5% to 93.5%	34.8% to 93.3%	69.1% to 90.9%	88.7% to 99.9%	55.5% to 99.7%	87.9% to 99.6%

C Confidential

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Baseline ALT						
≤ 1.5 × ULN	31/35 (88.6%)	6/9 (66.7%)	37/44 (84.1%)	36/36 (100.0%)	6/7 (85.7%)	42/43 (97.7%)
95% CI	73.3% to 96.8%	29.9% to 92.5%	69.9% to 93.4%	90.3% to 100.0%	42.1% to 99.6%	87.7% to 99.9%
> 1.5 × ULN	9/12 (75.0%)	1/1 (100.0%)	10/13 (76.9%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)	16/17 (94.1%)
95% CI	42.8% to 94.5%	2.5% to 100.0%	46.2% to 95.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%	71.3% to 99.9%
Study Treatment Status						
Completed Study Treatment	40/46 (87.0%)	7/10 (70.0%)	47/56 (83.9%)	45/46 (97.8%)	11/12 (91.7%)	56/58 (96.6%)
95% CI	73.7% to 95.1%	34.8% to 93.3%	71.7% to 92.4%	88.5% to 99.9%	61.5% to 99.8%	88.1% to 99.6%
Discontinued Study Treatment	0/1	0/0	0/1	2/2 (100.0%)	0/0	2/2 (100.0%)
95% CI	0.0% to 97.5%	—	0.0% to 97.5%	15.8% to 100.0%	—	15.8% to 100.0%
Adherence to Study Regimen						
< 80%	2/3 (66.7%)	1/2 (50.0%)	3/5 (60.0%)	4/4 (100.0%)	0/0	4/4 (100.0%)
95% CI	9.4% to 99.2%	1.3% to 98.7%	14.7% to 94.7%	39.8% to 100.0%	—	39.8% to 100.0%
≥ 80%	38/44 (86.4%)	6/8 (75.0%)	44/52 (84.6%)	43/44 (97.7%)	11/12 (91.7%)	54/56 (96.4%)
95% CI	72.6% to 94.8%	34.9% to 96.8%	71.9% to 93.1%	88.0% to 99.9%	61.5% to 99.8%	87.7% to 99.6%

GT = genotype
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
A missing SVR12 value is imputed as a success if it is bracketed by values that are termed successes (ie, "< LLOQ TND" or "< LLOQ detected"); otherwise, the missing SVR12 value is imputed as a failure. TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group and subgroup is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.3

投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量が LLOQ（15 IU/mL）未満であった被験者の割合を[表 2.7.6.3.1-10]に示す。

HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL）は急速に減少し、投与期間中、両投与群での HCV RNA 量の減少は同程度であった。HCV RNA の急速で持続的な減少と一致し、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の98.2%及び SOF/VEL + RBV 24週間投与群の98.3%で Week 4時点での HCV RNA 量が LLOQ 未満と

C Confidential

なった。

Week 8時点から投与終了まで、両投与群の100%の被験者が HCV RNA 量 LLOQ 未満を維持していた。

表 2.7.6.3.1-10　GS-US-342-3921 試験：投与期間中の各評価時点における HCV RNA 量< LLOQ（15 IU/mL）の被験者の割合（最大の解析対象集団）

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Baseline						
< LLOQ	0/47	0/10	0/57	0/48	0/12	0/60
Week 1						
< LLOQ	12/47 (25.5%)	0/10	12/57 (21.1%)	11/48 (22.9%)	4/12 (33.3%)	15/60 (25.0%)
95% CI	13.9% to 40.3%	0.0% to 30.8%	11.4% to 33.9%	12.0% to 37.3%	9.9% to 65.1%	14.7% to 37.9%
< LLOQ detected	9/47 (19.1%)	0/10	9/57 (15.8%)	10/48 (20.8%)	1/12 (8.3%)	11/60 (18.3%)
< LLOQ TND	3/47 (6.4%)	0/10	3/57 (5.3%)	1/48 (2.1%)	3/12 (25.0%)	4/60 (6.7%)
Week 2						
< LLOQ	29/46 (63.0%)	7/10 (70.0%)	36/56 (64.3%)	34/48 (70.8%)	8/12 (66.7%)	42/60 (70.0%)
95% CI	47.5% to 76.8%	34.8% to 93.3%	50.4% to 76.6%	55.9% to 83.0%	34.9% to 90.1%	56.8% to 81.2%
< LLOQ detected	19/46 (41.3%)	4/10 (40.0%)	23/56 (41.1%)	18/48 (37.5%)	2/12 (16.7%)	20/60 (33.3%)
< LLOQ TND	10/46 (21.7%)	3/10 (30.0%)	13/56 (23.2%)	16/48 (33.3%)	6/12 (50.0%)	22/60 (36.7%)
Week 3						
< LLOQ	43/46 (93.5%)	8/10 (80.0%)	51/56 (91.1%)	42/48 (87.5%)	12/12 (100.0%)	54/60 (90.0%)
95% CI	82.1% to 98.6%	44.4% to 97.5%	80.4% to 97.0%	74.8% to 95.3%	73.5% to 100.0%	79.5% to 96.2%
< LLOQ detected	14/46 (30.4%)	2/10 (20.0%)	16/56 (28.6%)	11/48 (22.9%)	4/12 (33.3%)	15/60 (25.0%)
< LLOQ TND	29/46 (63.0%)	6/10 (60.0%)	35/56 (62.5%)	31/48 (64.6%)	8/12 (66.7%)	39/60 (65.0%)

C Confidential

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Week 4						
< LLOQ	45/46 (97.8%)	10/10 (100.0%)	55/56 (98.2%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	88.5% to 99.9%	69.2% to 100.0%	90.4% to 100.0%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
< LLOQ detected	3/46 (6.5%)	2/10 (20.0%)	5/56 (8.9%)	8/48 (16.7%)	2/12 (16.7%)	10/60 (16.7%)
< LLOQ TND	42/46 (91.3%)	8/10 (80.0%)	50/56 (89.3%)	39/48 (81.3%)	10/12 (83.3%)	49/60 (81.7%)
Week 5						
< LLOQ	45/46 (97.8%)	10/10 (100.0%)	55/56 (98.2%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	88.5% to 99.9%	69.2% to 100.0%	90.4% to 100.0%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
< LLOQ detected	9/46 (19.6%)	1/10 (10.0%)	10/56 (17.9%)	4/48 (8.3%)	2/12 (16.7%)	6/60 (10.0%)
< LLOQ TND	36/46 (78.3%)	9/10 (90.0%)	45/56 (80.4%)	43/48 (89.6%)	10/12 (83.3%)	53/60 (88.3%)
Week 6						
< LLOQ	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)
95% CI	92.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%	93.6% to 100.0%	88.9% to 99.9%	73.5% to 100.0%	91.1% to 100.0%
< LLOQ detected	2/46 (4.3%)	0/10	2/56 (3.6%)	1/48 (2.1%)	0/12	1/60 (1.7%)
< LLOQ TND	44/46 (95.7%)	10/10 (100.0%)	54/56 (96.4%)	46/48 (95.8%)	12/12 (100.0%)	58/60 (96.7%)
Week 8						
< LLOQ	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	48/48 (100.0%)	12/12 (100.0%)	60/60 (100.0%)
95% CI	92.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%	93.6% to 100.0%	92.6% to 100.0%	73.5% to 100.0%	94.0% to 100.0%
< LLOQ detected	0/46	0/10	0/56	1/48 (2.1%)	0/12	1/60 (1.7%)
< LLOQ TND	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/48 (97.9%)	12/12 (100.0%)	59/60 (98.3%)

C Confidential

	SOF/VEL + RBV 12 Weeks			SOF/VEL + RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=47)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=57)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
Week 12						
< LLOQ	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/47 (100.0%)	12/12 (100.0%)	59/59 (100.0%)
95% CI	92.3% to 100.0%	69.2% to 100.0%)	93.6% to 100.0%	92.5% to 100.0%	73.5% to 100.0%	93.9% to 100.0%
< LLOQ detected	0/46	0/10	0/56	0/47	0/12	0/59
< LLOQ TND	46/46 (100.0%)	10/10 (100.0%)	56/56 (100.0%)	47/47 (100.0%)	12/12 (100.0%)	59/59 (100.0%)
Week 24						
< LLOQ	N/A	N/A	N/A	46/46 (100.0%)	12/12 (100.0%)	58/58 (100.0%)
95% CI	—	—	—	92.3% to 100.0%	73.5% to 100.0%	93.8% to 100.0%
< LLOQ detected	—	—	—	0/46	0/12	0/58
< LLOQ TND	—	—	—	46/46 (100.0%)	12/12 (100.0%)	58/58 (100.0%)

GT = genotype; N/A = not applicable
HCV RNA was analyzed using COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 with limit of quantitation 15 IU/mL.
Missing values for on-treatment visits are imputed up to the time of last dose (if the study day associated with the last dose date is greater than or equal to the lower bound of a visit window, the missing value at the visit will be imputed, otherwise, the value will be excluded).
Missing values bracketed by values of "< LLOQ TND" will be set to "< LLOQ TND"; bracketed by "< LLOQ detected," or "< LLOQ TND" and "< LLOQ detected" will be set to "< LLOQ detected"; otherwise, the missing values will be set as "≥ LLOQ." TND = target not detected.
The exact 95% CI for the proportion within treatment group is based on the Clopper-Pearson method.
Source: Table 15.9.2.4

2.7.6.3.1.2.3　　ウイルス学的耐性の結果

全体として、被験者の94.8%（110/116例）でベースライン時に NS5A 耐性変異（RAV）が認められた。ベースライン時に NS5A RAV が検出された被験者の SVR12率は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群では85.2%（46/54例）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群では96.4%（54/56例）であった[表 2.7.6.3.1-11]。NS5A 阻害薬に対する複数及び／又は特定の高度な RAV がベースラインで存在しても、24週間投与群における SVR12率に影響はみられなかった。両投与群を通じて再燃に至った11例のうち、試験治療下で NS5A RAV 又は NS5B 核酸型阻害剤（NI）への RAV が出現した被験者は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-11　GS-US-342-3921 試験：ベースラインの NS5A RAV の有無別（15%カットオフ）SVR12 率

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	GT-1 (N=46)	**GT-2 (N=10)**	**Total (N=56)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**	**Total (N=60)**
No NS5A RAVs	1/1 (100.0%)	0/1 (0.0%)	1/2 (50.0%)	2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)	4/4 (100.0%)
Any NS5A RAVs	39/45 (86.7%)	7/9 (77.8%)	46/54 (85.2%)	45/46 (97.8%)	9/10 (90.0%)	54/56 (96.4%)
1 NS5A RAV	5/5 (100.0%)	7/9 (77.8%)	12/14 (85.7%)	6/6 (100.0%)	7/8 (87.5%)	13/14 (92.9%)
≥ 2 NS5A RAVs	34/40 (85.0%)	—	34/40 (85.0%)	39/40 (97.5%)	2/2 (100.0%)	41/42 (97.6%)

GT = genotype
Source: Virology Listings 1 and 3

2.7.6.3.1.2.4　薬物動態の結果

本試験では PK 解析用の血液検体を採取したが、PK 解析及び結果については別途報告する予定である。

2.7.6.3.1.2.5　安全性の結果

本試験で報告された有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-12]に示す。

全体として、SOF/VEL + RBV の12又は24週間投与は概して安全で忍容性は概ね良好であった。有害事象は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の80.7%（46/57例）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群の75.0%（45/60例）に発現した。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-12　GS-US-342-3921 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=57)	SOF/VEL+RBV 24 Weeks (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Adverse Event	46 (80.7%)	45 (75.0%)
Grade 3 or Above Adverse Event	0	4 (6.7%)
Treatment-Related Adverse Event	26 (45.6%)	21 (35.0%)
Grade 3 or Above Treatment-Related Adverse Event	0	0
Serious Adverse Event	0	4 (6.7%)
Treatment-Related Serious Adverse Event	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of Any Study Drug	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of RBV	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	1 (1.8%)	2 (3.3%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	4 (7.0%)	6 (10.0%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF/VEL	0	0
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of RBV	4 (7.0%)	6 (10.0%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of All Study Drugs	0	0
All Deaths	0	0

The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Source: Table 15.11.2.1.1

いずれかの投与群で5%以上の被験者に報告された有害事象を[表 2.7.6.3.1-13]に示す。

SOF/VEL + RBV 12週間投与群において、最も高頻度に発現した有害事象は、ウイルス性上気道感染（35.1%）、貧血（24.6%）及び頭痛（19.3%）であった。SOF/VEL + RBV 24週間投与群において、最も高頻度に発現した有害事象は、ウイルス性上気道感染及び貧血（各21.7%）、並びにそう痒症、皮膚乾燥及び胃腸炎（各6.7%）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-13　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告された有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event	26 (81.3%)	20 (80.0%)	46 (80.7%)	21 (67.7%)	24 (82.8%)	45 (75.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Occurring in At Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term						
ウイルス性上気道感染	13 (40.6%)	7 (28.0%)	20 (35.1%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
頭痛	8 (25.0%)	3 (12.0%)	11 (19.3%)	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
口内炎	2 (6.3%)	3 (12.0%)	5 (8.8%)	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
湿疹	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
悪心	2 (6.3%)	3 (12.0%)	5 (8.8%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
咽頭炎	1 (3.1%)	2 (8.0%)	3 (5.3%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
そう痒症	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	2 (6.9%)	4 (6.7%)
背部痛	1 (3.1%)	3 (12.0%)	4 (7.0%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
発疹	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
倦怠感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
上腹部痛	2 (6.3%)	1 (4.0%)	3 (5.3%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (3.2%)	2 (6.9%)	3 (5.0%)
上気道の炎症	0	0	0	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.1.5

いずれかの投与群で5%以上の被験者に報告され、治験薬と関連ありと判断された有害事象を[表2.7.6.3.1-14]に示す。

それぞれの投与群で発現頻度の高かった、治験薬と関連ありと判断された有害事象の上位3つは、SOF/VEL + RBV 12週間投与群では、貧血（24.6%、14例）、頭痛（10.5%、6例）、及び悪心（7.0%、4例）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群では、貧血（21.7%、13例）、倦怠感（5.0%、3例）、及びそう

C Confidential

痒症（3.3%、2例）であった。

SOF/VEL + RBV 12週間投与群ではSOF/VEL + RBV 24週間投与群に比べ、治験薬と関連のある頭痛（10.5% vs 1.7%）及び悪心（7.0% vs 0）の発現率が高かった。治験薬と関連ありと判断された貧血の発現率は、いずれの投与群でも65歳以上の集団でより高かった。

表 2.7.6.3.1-14　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告され、治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event	13 (40.6%)	13 (52.0%)	26 (45.6%)	12 (38.7%)	9 (31.0%)	21 (35.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Related Adverse Event by Preferred Term						
貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
頭痛	4 (12.5%)	2 (8.0%)	6 (10.5%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
倦怠感	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
悪心	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	0	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
AEs are related to treatment if Related to Study Treatment = “Related” on the AE CRF.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.3.2

いずれかの投与群で2例以上の被験者に報告されたGrade 3の有害事象を[表 2.7.6.3.1-15]に示す。

大部分の有害事象の重症度はGrade 1（軽度）又はGrade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の有害事象は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群では認められず、SOF/VEL + RBV 24週間投与群では6.7%（4例）に認められた。Grade 4（生命を脅かす）の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。肝細胞癌（2例）が2例以上に発現した唯一のGrade 3の有害事象であった。Grade 3の有害事象は全て65歳以上の被験者で報告され、治験薬と関連なしと判断された。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-15　GS-US-342-3921 試験：いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告された Grade 3 の有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Adverse Event	0	0	0	0	4 (13.8%)	4 (6.7%)
Highest Grade						
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	4 (13.8%)	4 (6.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Adverse Event by Preferred Term And Highest Grade						
肝細胞癌	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once at the most severe grade for treatment group and AE preferred term.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.2.2.2

本試験で報告された重篤な有害事象を[表 2.7.6.3.1-16]に示す。

重篤な有害事象は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群では認められず、SOF/VEL + RBV 24週間投与群では4例（6.7%）に認められた。肝細胞癌（2例）が2例以上に発現した唯一の重篤な有害事象であった。重篤な有害事象は全て治験薬と関連なしと判断された。本試験期間中に死亡は認められなかった。

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述については、[付録 2.7.6.3.1-3]に示した。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-16　GS-US-342-3921 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event	0	0	0	0	4 (13.8%)	4 (6.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Serious Adverse Event by Preferred Term						
肝細胞癌	0	0	0	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
肺炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Adverse events with "AE Serious?" = “Yes” on the AE CRF are included.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.4.2

本試験で全ての治験薬の投与中止に至った有害事象を[表 2.7.6.3.1-17]に示す。

計3例（SOF/VEL + RBV 12週間投与群1例及び SOF/VEL + RBV 24週間投与群2例）が有害事象（発疹、肝血管肉腫及びうつ病）により早期に全治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.3.1-17　GS-US-342-3921 試験：全ての治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs by Preferred Term						
うつ病	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
発疹	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Subjects with at least one adverse event with action taken on all study drugs = drug withdrawn (on AE CRF) are included.
Source: Table 15.11.5.8

C Confidential

本試験でいずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象を[表 2.7.6.3.1-18]に示す。

治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象は、いずれも RBV の用量調節又は休薬であり、SOF/VEL の休薬を要した被験者は認められなかった。

SOF/VEL + RBV 12週間投与群では計4例（7.0%）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群では計6例（10.0%）の被験者に、RBV の用量調節又は休薬に至った有害事象が発現した。このうち、貧血のみが2例以上に認められ、いずれの投与群でも65歳以上の集団での発現頻度がより高かった。

表 2.7.6.3.1-18　GS-US-342-3921 試験：いずれかの治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	4 (13.8%)	6 (10.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug by Preferred Term						
貧血	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	4 (13.8%)	6 (10.0%)
頭痛	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0

Adverse events are mapped according to MedDRA Version 20.0.
Subjects are counted once for each AE preferred term.
Subjects with at least one AE with action taken on any study drug = drug interrupted or dose increased/reduced (on AE CRF) are included.
Source: Table 15.11.2.4.6

大部分の被験者は少なくとも1件の臨床検査値異常を発現し、その大半の重症度は Grade 1又は Grade 2であった。Grade 3の臨床検査値異常は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の10.5%（6/57例）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群の26.7%（16/60例）に認められた。Grade 4の臨床検査値異常はいずれの投与群でも認められなかった。

RBV 投与で予期される安全性プロファイルと一致して、ヘモグロビン及びリンパ球の減少、並びに網状赤血球及び血小板の増加が両投与群において認められた。最も高頻度に発現した Grade 3の血液学的検査値異常はリンパ球減少及びヘモグロビン減少であった。Grade 3のリンパ球減少は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の1例（1.8%）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群の7例（11.7%）に認められた。Grade 3のヘモグロビン減少は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の2例（3.5%）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群の4例（6.7%）に認められた[表 2.7.6.3.1-19]。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-19　GS-US-342-3921 試験：Grade 3 の血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=57)	SOF/VEL+RBV 24 Weeks (N=60)
Grade 3 Lymphocytes	1 (1.8%)	7 (11.7%)
Grade 3 Hemoglobin	2 (3.5%)	4 (6.7%)
Grade 3 Neutrophils	0	1 (1.7%)
Grade 3 Platelets	0	1 (1.7%)
Grade 3 WBC	0	1 (1.7%)

Laboratory abnormalities are graded using GSI Grading Scale, April 2015 version.
Toxicity grade must increase at least one toxicity grade from baseline value (missing is considered Grade 0) to be included.
Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.3

投与開始後にヘモグロビン値10 g/dL 未満となった被験者は、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の7例（12.3%）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群の5例（8.3%）であった。SOF/VEL + RBV 24週間投与群の1例では、投与開始後のヘモグロビン値が8.5 g/dL 未満に至った[表 2.7.6.3.1-20]。本試験で輸血又はエリスロポエチン製剤を使用した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.1-20　GS-US-342-3921 試験：投与開始後にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満又は 8.5 g/dL 未満まで低下した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks			SOF/VEL+RBV 24 Weeks		
	< 65 yrs (N=32)	≥ 65 yrs (N=25)	Total (N=57)	< 65 yrs (N=31)	≥ 65 yrs (N=29)	Total (N=60)
Number of Subjects with Any Postbaseline Hemoglobin Value	32	25	57	31	29	60
Number of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 10 g/dL	1 (3.1%)	6 (24.0%)	7 (12.3%)	2 (6.5%)	3 (10.3%)	5 (8.3%)
Number of Subjects with at Least One Postbaseline Hemoglobin Value < 8.5 g/dL	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Source: Table 15.11.6.1.6

最も高頻度に発現した Grade 3の血清生化学的検査値異常は血清ブドウ糖増加であり、SOF/VEL + RBV 12週間投与群の3例（5.3%）、SOF/VEL + RBV 24週間投与群の5例（8.3%）に認められた[表 2.7.6.3.1-21]。Grade 3の血清ブドウ糖増加が認められた被験者は全て糖尿病の病歴を有していた。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-21　GS-US-342-3921 試験：Grade 3 の血清生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N=57)	SOF/VEL+RBV 24 Weeks (N=60)
Grade 3 Glucose (Hyperglycemia)	3 (5.3%)	5 (8.3%)
Grade 3 Sodium (Hyponatremia)	0	1 (1.7%)

Laboratory abnormalities are graded using GSI Grading Scale, April 2015 version.
Toxicity grade must increase at least one toxicity grade from baseline value (missing is considered Grade 0) to be included.
Subjects counted once at maximum toxicity grade (hyper [+] and hypo [-] when applicable) for each laboratory test.
Data included to last dose date of any study drug + 30 days.
Toxicity grading of INR based on ULN = 1.2; ULN = upper limit of normal.
Source: Table 15.11.6.3

試験期間中、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍）の顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.3.1.2.6　QoL

全体として、SF-36、CLDQ-HCV、FACIT-F 及び WPAI：Hep C の QoL 質問票の結果より、ベースラインと投与終了時の健康関連 QoL を評価したところ、ほとんどの評価尺度で統計学的に有意な悪化はみられなかった。ベースラインと投与終了時との比較で、健康関連 QoL の統計学的に有意（$p < 0.05$）な悪化は、2種類の評価（SOF/VEL + RBV 12週間投与群における SF-36の日常役割機能［身体］、及び SOF/VEL + RBV 24週間投与群における HCV による WPAI：Hep C 活動障害）に認められた。大半の評価尺度で平均スコアは投与終了時から投与終了後の Week 12にかけて改善した。ただし、複数の評価項目について検討を行ったことから、これらの結果の解釈は慎重に行うべきであり、本試験はこれらの探索的評価項目を検討するための検出力を備えてはいない。

2.7.6.3.1.3　結論

DAA 含有レジメンに対する前治療歴を有する日本人被験者を対象とした本試験の結論を以下に示す：

- 本試験は事前に規定した主要有効性評価項目を達成し、NS5A 阻害薬含有レジメンによる前治療が不成功であったジェノタイプ1の慢性 HCV 感染被験者における SVR12率は、SOF/VEL + RBV 12及び24週間投与群でそれぞれ85.1%及び97.9%であり、ヒストリカルコントロールの SVR12率50%に対して統計学的な優越性（$p < 0.001$）を示した。
- SOF/VEL + RBV の投与期間を12週間から24週間に延長することで SVR12率は上昇した。SOF/VEL + RBV の24週間投与により以下の結果が得られた：
  - ✓ SVR12率は、ジェノタイプ1の慢性HCV感染被験者で97.9%、ジェノタイプ2の慢性HCV感染被験者で91.7%であった。
  - ✓ ベースライン時の NS5A RAV は治療転帰に影響を及ぼさず、再燃が認められた被験者

C Confidential

のうちで、試験治療下で RAV が出現した被験者はいなかった。

・　本試験において、SOF/VEL＋RBV 12又は24週間投与は概して安全で、忍容性は良好であり、Grade 3の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による投与中止、及び Grade 3の臨床検査値異常はほとんど認められなかった。Grade 3の臨床検査値異常の大半は RBV の既知の毒性と一致していた。死亡、Grade 4の有害事象又は Grade 4の臨床検査値異常は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.3.1.4　　付録

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象一覧

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event		26 (81.3%)	20 (80.0%)	46 (80.7%)	21 (67.7%)	24 (82.8%)	45 (75.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term							
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	8 (27.6%)	14 (23.3%)
Anaemia	貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Splenic vein thrombosis	脾静脈血栓症	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Eye disorders	眼障害	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (37.5%)	11 (44.0%)	23 (40.4%)	5 (16.1%)	8 (27.6%)	13 (21.7%)
Stomatitis	口内炎	2 (　6.3%)	3 (12.0%)	5 (　8.8%)	1 (　3.2%)	2 (　6.9%)	3 (　5.0%)
Nausea	悪心	2 (　6.3%)	3 (12.0%)	5 (　8.8%)	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (　6.3%)	1 (　4.0%)	3 (　5.3%)	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	1 (　3.2%)	1 (　3.4%)	2 (　3.3%)
Diarrhoea	下痢	2 (　6.3%)	0	2 (　3.5%)	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	0	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Enterocolitis	腸炎	2 (　6.3%)	0	2 (　3.5%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)

C Confidential

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Dental caries	齲歯	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Enteritis	小腸炎	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Food poisoning	食中毒	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Haematochezia	血便排泄	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Lip erosion	口唇びらん	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Toothache	歯痛	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	3 (　9.7%)	2 (　6.9%)	5 (　8.3%)
Malaise	倦怠感	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	2 (　6.5%)	1 (　3.4%)	3 (　5.0%)
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (43.8%)	11 (44.0%)	25 (43.9%)	10 (32.3%)	13 (44.8%)	23 (38.3%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	13 (40.6%)	7 (28.0%)	20 (35.1%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (　3.1%)	2 (　8.0%)	3 (　5.3%)	2 (　6.5%)	1 (　3.4%)	3 (　5.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	1 (　3.2%)	3 (10.3%)	4 (　6.7%)
Cystitis	膀胱炎	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1 (　3.2%)	2 (　6.9%)	3 (　5.0%)

C Confidential

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	2 (　6.5%)	0	2 (　3.3%)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Empyema	蓄膿	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (　3.1%)	1 (　4.0%)	2 (　3.5%)	1 (　3.2%)	4 (13.8%)	5 (　8.3%)
Thermal burn	熱傷	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Incision site pain	切開部位痛	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Procedural nausea	処置による悪心	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Wound dehiscence	創離開	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	2 (　6.5%)	2 (　6.9%)	4 (　6.7%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)

C Confidential

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (　9.4%)	6 (24.0%)	9 (15.8%)	1 (　3.2%)	1 (　3.4%)	2 (　3.3%)
Back pain	背部痛	1 (　3.1%)	3 (12.0%)	4 (　7.0%)	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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	0	0	0	3 (10.3%)	3 (　5.0%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	0	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Hepatic angiosarcoma	肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (25.0%)	4 (16.0%)	12 (21.1%)	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Headache	頭痛	8 (25.0%)	3 (12.0%)	11 (19.3%)	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (　3.2%)	2 (　6.9%)	3 (　5.0%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	2 (　6.9%)	2 (　3.3%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Endometriosis	子宮内膜症	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (　6.3%)	2 (　8.0%)	4 (　7.0%)	4 (12.9%)	4 (13.8%)	8 (13.3%)

C Confidential

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (12.5%)	5 (20.0%)	9 (15.8%)	9 (29.0%)	6 (20.7%)	15 (25.0%)
Eczema	湿疹	2 (6.3%)	2 (8.0%)	4 (7.0%)	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	2 (6.9%)	4 (6.7%)
Rash	発疹	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	2 (6.5%)	1 (3.4%)	3 (5.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	1 (3.2%)	3 (10.3%)	4 (6.7%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	2 (6.5%)	0	2 (3.3%)
Erythema annulare	環状紅斑	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　副作用一覧

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event		13 (40.6%)	13 (52.0%)	26 (45.6%)	12 (38.7%)	9 (31.0%)	21 (35.0%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event by System Organ Class And Preferred Term							
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Anaemia	貧血	7 (21.9%)	7 (28.0%)	14 (24.6%)	6 (19.4%)	7 (24.1%)	13 (21.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (12.5%)	5 (20.0%)	9 (15.8%)	1 (　3.2%)	1 (　3.4%)	2 (　3.3%)
Nausea	悪心	2 (　6.3%)	2 (　8.0%)	4 (　7.0%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (　3.1%)	1 (　4.0%)	2 (　3.5%)	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	2 (　6.5%)	1 (　3.4%)	3 (　5.0%)
Malaise	倦怠感	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	2 (　6.5%)	1 (　3.4%)	3 (　5.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (　3.1%)	0	1 (　1.8%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (　6.3%)	2 (　8.0%)	4 (　7.0%)	1 (　3.2%)	1 (　3.4%)	2 (　3.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (　3.1%)	1 (　4.0%)	2 (　3.5%)	1 (　3.2%)	0	1 (　1.7%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	1 (　4.0%)	1 (　1.8%)	0	1 (　3.4%)	1 (　1.7%)

C Confidential

		SOF/VEL+RBV 12 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 12 Weeks Total	SOF/VEL+RBV 24 Weeks <65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks >=65yrs	SOF/VEL+RBV 24 Weeks Total
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (1.8%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (12.5%)	3 (12.0%)	7 (12.3%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Headache	頭痛	4 (12.5%)	2 (8.0%)	6 (10.5%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (3.1%)	2 (8.0%)	3 (5.3%)	4 (12.9%)	1 (3.4%)	5 (8.3%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.0%)	1 (1.8%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Rash	発疹	1 (3.1%)	1 (4.0%)	2 (3.5%)	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (1.7%)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　重篤な有害事象発現例の叙述

施設-被験者識別番号：8307-46567
症例識別番号：2017-0260156（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肝細胞癌

叙述：
本症例（2017-0260156）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝細胞癌の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症、筋肉痛、糖尿病、高脂血症、高血圧、血小板減少症、膵嚢胞
既往歴：脾臓塞栓症、鼻咽頭炎
治療歴：報告なし

2016 年 9 月 6 日～2017 年 2 月 20 日、HCV 感染症の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。他の被疑薬は HCV 感染症の治療のためのリバビリン（2016 年 9 月 6 日～2016 年 12 月 18 日：800 mg/日、経口投与、2016 年 12 月 19 日：400 mg/日、経口投与、2016 年 12 月 20 日～2017 年 1 月 27 日：800 mg/日、経口投与、2017 年 1 月 28 日：400 mg/日、経口投与、2017 年 1 月 29 日～2017 年 2 月 20 日：800 mg/日、経口投与）であった。

併用薬は、VX-950（テラプレビル）、リバビリン、ペグインターフェロン α-2a、バルニジピン塩酸塩、ファモチジン、レバミピド、ウルソデオキシコール酸、グリメピリド、モサプリドクエン酸塩水和物、フルバスタチンナトリウム、ケトプロフェンであった。

2017 年 2 月 24 日、治験薬の投与終了後、肝細胞癌のために入院した。手術が実施された（詳細の報告なし）。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2017 年 2 月 6 日、核磁気共鳴画像検査において病変（肝 S8/7［直径 18 mm］及び肝 S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌）が認められた。
2017 年 2 月 14 日、コンピュータ断層撮影（CT）検査において病変（肝 S8/7［直径 18 mm］及び肝 S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌）が認められた。

2017 年 2 月 14 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L
基準値下限 10 U/L
基準値上限 42 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L
基準値下限 10 U/L
基準値上限 42 U/L
判定：正常

C Confidential

2017 年 2 月 24 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L
基準値下限 10 U/L
基準値上限 42 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、α1 フェトプロテイン 6.6 ng/mL
基準値下限 1.0 ng/mL
基準値上限 10.0 ng/mL
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、α1 フェトプロテイン 6.7 ng/mL
基準値下限 1.0 ng/mL
基準値上限 10.0 ng/mL
判定：正常

2017 年 2 月 14 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 24 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 30 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 14 日、血中乳酸脱水素酵素 266 U/L
基準値下限 124 U/L
基準値上限 222 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 21 日、血中乳酸脱水素酵素 267 U/L
基準値下限 124 U/L
基準値上限 222 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 24 日、血中乳酸脱水素酵素 275 U/L
基準値下限 124 U/L
基準値上限 222 U/L
判定：基準値超

2017 年 2 月 14 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 29 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 64 U/L
判定：正常

C Confidential

2017 年 2 月 21 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 31 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 64 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 26 U/L
基準値下限 13 U/L
基準値上限 64 U/L
判定：正常

2017 年 2 月 24 日、C 型肝炎抗体 13.81S/CO N/A
基準値下限 0S/CO
基準値上限 0.99S/CO N/A
判定：基準値超

2017 年 2 月 21 日、C 型肝炎 RNA 0 kIU/L
基準値下限 0 kIU/L
基準値上限 500 kIU/L
判定：正常

2017 年 2 月 21 日、C 型肝炎 RNA 1.2 IU/mL
基準値下限 0 IU/mL
基準値上限 1.2 IU/mL 未満
判定：基準値超

2017 年 2 月 24 日、PIVKA-II
基準値下限 0 mAU/mL
基準値上限 40 mAU/mL 未満
判定：基準値超

治験薬に関する処置：非該当

肝細胞癌は重篤（医学的に重要、入院）であり、転帰は継続であった。

肝細胞癌は、治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。

初回報告は 2017 年 2 月 23 日に受領した。

2017 年 3 月 16 日、治験責任医師から追加報告を受領した。2017 年 3 月 3 日、肝 S8C 部分切除及び胆嚢切除を伴う左肝切除が行われた。手術中の所見は中肝静脈付近に位置する左葉内の肝細胞癌であり、浸潤及び腫瘍血栓は認められなかった。臨床的に肝細胞癌は切除可能であった。2017 年 3 月 5 日、飲水を開始した。2017 年 3 月 6 日、断端ドレーンが抜去された。2017 年 3 月 7 日、食事を開始した。2017 年 3 月 10 日、CT 検査の結果、右胸水貯留がないことが確認され、S8 の切離面ドレーンが抜去された。2017 年 3 月 15 日、退院した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 8 月 31 日、スクリーニング時の超音波検査において肝細胞癌は認められなかった。

C Confidential

2017 年 1 月 26 日、超音波検査において肝 S7 内の肝細胞癌が認められた。

2017 年 2 月 6 日、超音波検査において複数の肝細胞癌（S4/8、S7）が疑われた。

2017 年 2 月 14 日、CT 検査において病変（肝 S8/7［直径 18 mm］及び S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌、肝 S4 及び S8 門脈臍部の腫瘍血栓）が認められた。

2017 年 3 月 10 日、CT 検査の結果、右胸水貯留がないことが確認され、S8 の切離面ドレーンが抜去された。

2017 年 2 月 21 日、C 型肝炎 RNA 1.2 IU/mL 未満
基準値下限 0 IU/mL
基準値上限 1.2 IU/mL 未満
判定：正常

2017 年 3 月 28 日、治験責任医師から追加報告を受領した。肝細胞癌の転帰は 2017 年 3 月 15 日に回復であった。

2017 年 3 月 30 日、治験責任医師から追加報告を受領した。肝細胞癌の転帰は軽快であった。2017 年 2 月 6 日の核磁気共鳴画像検査の結果が病変（肝 S8/7 円蓋部［直径 18 mm］及び S4/8［直径 42 mm］の肝細胞癌）に変更された。

2017 年 5 月 10 日及び 2017 年 5 月 15 日、治験責任医師から追加報告を受領した。両報告は併せて処理された。病理診断の結果はステージ IV の肝細胞癌であった。新犬山分類による肝線維化スコアは F3A1 であった。線維化スコアは F3 であり、肝硬変は認められなかった。精巣癌の手術が行われた。病理診断が実施中であり、結果は受領待ちであった。

2017 年 5 月 26 日、訂正が行われた。データ固定が解除され、事象発現日が空欄から 2017 年 2 月 24 日に訂正された。これは訂正された報告である。これは症例の訂正であるため、以前に受領した追加情報の日付がギリアド社の受領日として記録された。

C Confidential

施設-被験者識別番号：8307-46567
症例識別番号：2017-0270485（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］

叙述：
本症例（2017-0270485）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から精巣腫瘍の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：慢性 C 型肝炎、筋肉痛、糖尿病、高脂血症、膵嚢胞、ウイルス性上気道感染
既往歴：高血圧、血小板減少症、塞栓症
治療歴：報告なし

2016 年 9 月 6 日、慢性 C 型肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。

2016 年 9 月 6 日、慢性 C 型肝炎の治療のためリバビリン 800 mg/日を経口投与された。

2016 年 12 月 19 日、慢性 C 型肝炎の治療のためリバビリン 400 mg/日を経口投与された。

2016 年 12 月 20 日、慢性 C 型肝炎の治療のためリバビリン 800 mg/日を経口投与された。

併用薬は、テラプレビル、リバビリン、ペグインターフェロン α-2a、バルニジピン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ファモチジン、レバミピド、ウルソデオキシコール酸、グリメピリド、モサプリドクエン酸塩水和物、フルバスタチンナトリウム、ケトプロフェンであった。

2017 年 4 月 27 日、治験責任医師により精巣腫瘍の発現が報告された。

精巣腫瘍は重篤（入院）と判断され、発現日は 2017 年 4 月 27 日、転帰は継続であった。

臨床検査結果の報告はなかった。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置：非該当

治験責任医師により治験薬との関連性はなしと判定された。その他の考えられる病因は不明であった。

初回報告は 2017 年 4 月 28 日に受領した。

追加情報は 2017 年 5 月 2 日に治験責任医師から受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。
現病歴：肝切除、胆嚢切除

治験責任医師の報告によると、2016 年 8 月 16 日、GS-US-342-3921 試験参加の同意が得られた。

C Confidential

2016 年 9 月 6 日、治験薬（ソホスブビル/ベルパタスビル及びリバビリン 24 週間投与群）の投与が開始された。2017 年 2 月 6 日、病院にて EOB-MRI により肝 S8/7 円蓋部（直径 18 mm）及び S4/8（直径 42 mm）に肝細胞癌の病変が認められた。2017 年 3 月 3 日、左葉肝切除、S8C 肝部分切除及び胆嚢切除が実施された。2017 年 2 月 20 日、治験実施計画書で規定したとおりに治験薬投与を完了した。2017 年 3 月 21 日、4 週後の追跡調査のための来院が実施された。2017 年 4 月 6 日、CT 検査において右精巣肥大が認められた。2017 年 4 月 13 日、超音波検査において右精巣腫瘍が疑われた。2017 年 4 月 20 日、泌尿器科を初回受診した結果、左精巣は正常、右精巣は鶏卵大、圧痛なし、精巣上体は正常であった。2017 年 4 月 27 日、手術のため入院した。2017 年 5 月 1 日、右高位精巣摘除術が実施された。

その他の関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

（検査日：2017 年 4 月 6 日）検査：α1 フェトプロテイン、結果：0.5%超、正常範囲：0.0～9.9%、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 6 日）検査：α1 フェトプロテイン、結果：5.4 ng/mL、正常範囲：1.0～10.0 ng/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 6 日）検査：血中乳酸脱水素酵素、結果：226 U/L、正常範囲：124～222 U/L、判定：増加
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中テストステロン、結果：1332.6 ng/dL、正常範囲：262～870 ng/dL、判定：増加
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：前立腺特異抗原、結果：0.36 ng/mL、正常範囲：0.5～3.0 ng/mL、判定：正常未満
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：インターロイキン濃度、結果：448 IU/mL、正常範囲：0～459 IU/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中卵胞刺激ホルモン、結果：62.8 mIU/mL、正常範囲：2.1～18.6 mIU/mL、判定：増加
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：ヒト絨毛性ゴナドトロピン、結果：0.5 mIU/mL、正常範囲：0～0.5 mIU/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：ヒト絨毛性ゴナドトロピン、結果：0.5 mIU/mL、正常範囲：0～0.5 mIU/mL、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中乳酸脱水素酵素、結果：206 U/L、正常範囲：124～222 U/L、判定：正常
（検査日：2017 年 4 月 20 日）検査：血中黄体形成ホルモン、結果：20.0 mIU/mL、正常範囲：1.7～11.2 mIU/mL、判定：増加

2017 年 5 月 7 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
2017 年 5 月 4 日、被験者は退院した。本事象は治験手順と関連なしであった。

2017 年 5 月 9 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
治験責任医師の報告によると「術後の経過は問題なし」であった。追加の安全性情報は受領しなかった。

2017 年 5 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
新たな安全性情報は受領しなかった。

2017 年 5 月 16 日、症例報告の訂正が行われた。症例のデータ固定が解除され、治験薬概要書に基づく「記載／未記載」が変更された。既存の受領日は変更されなかった。これは症例報告の非重大な訂正である。

C Confidential

2017 年 5 月 18 日、症例報告の訂正が行われた。精巣腫瘍の事象名が精巣腫瘤（LLT）から精巣新生物（LLT）に変更された。これは症例報告の訂正であるため、既存の受領日は変更されなかった。これは症例報告の非重大な訂正である。

2017 年 5 月 16 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

精巣腫瘍の事象が削除された。

新たな事象として、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］が追加された。

2017 年 4 月 27 日、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］のため入院した。2017 年 5 月 4 日、退院した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。
2017 年 5 月 16 日、S-HCG：0.6 mIU/ mL
2017 年 5 月 16 日、HCG-B：0.6 mIU/mL
2017 年 5 月 16 日、LDH：187 U/L
2017 年 5 月 16 日、AFP：5.3 ng/ mL
2017 年 5 月 16 日、LDH：179 U/L

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は継続であった。

治験責任医師は本事象をソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断した。

2017 年 5 月 31 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

併用薬ロキソプロフェンナトリウム水和物の中止日が報告された。

ステージ IVA の精巣／腹腔内リンパ節が認められた。

2017 年 5 月 23 日、入院した。

治療薬は、リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、グラニセトロン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェキソフェナジン塩酸塩であった。

2017 年 5 月 31 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな安全性情報は受領しなかった。

2017 年 7 月 12 日、治験責任医師から追加情報を受領した。
治験責任医師によると、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（胚中心 B 細胞型）［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）］は当初、腫瘍が精巣内で認められたため、精巣癌として報告された。その後、データベースには DLBCL（開始日 2017 年 4 月 27 日）のみが含まれるように更新された。

2017 年 7 月 14 日、治験責任医師から追加情報を受領した。その他病因は不明であった。

2017 年 8 月 8 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

2017 年 8 月 8 日、被験者は治験実施計画書で定めた試験期間を完了した。

C Confidential

2017 年 5 月～2017 年 8 月､悪性リンパ腫治療で R-CHOP + MAP 併用療法が 4 コース施行された。R-CHOP + MAP 併用療法により、Grade 1 の手の感覚異常が認められたが、入院期間の延長は不要であった。
全身状態は安定しており、血液細胞の異常は認められなかったため、化学療法を継続する予定である。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。
2017 年 8 月 8 日、α1 フェトプロテイン：6.5 ng/mL
2017 年 8 月 8 日、血中乳酸脱水素酵素：269 U/L
2017 年 5 月 16 日、ヘモグロビン：12.5 g/dL、正常範囲：13.7～16.8 g/dL
2017 年 8 月 8 日、ヘモグロビン：10.9 g/dL
2017 年 5 月 16 日、血小板数：184 × 10^3/uL、正常範囲：158～348 × 10^3/uL
2017 年 8 月 8 日、血小板数：92 × 10^3/uL
2017 年 5 月 16 日、白血球数：6.0 × 10^3/uL、正常範囲：3.3～8.6 × 10^3/uL
2017 年 8 月 8 日、白血球数：8.8 × 10^3/uL

2017 年 8 月 18 日、LP‐Merck から追加情報を入手した（参照 ID : US-MERCK-1705JPN001776）。新たな安全性情報は受領しなかった。

C Confidential

施設-被験者識別番号：8313-46505
症例識別番号：2016-0244753（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肝血管肉腫

叙述：
本症例（2016-0244753）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝腫瘍の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、糖尿病、高血圧、過活動膀胱、眼乾燥
既往歴：脳梗塞、結膜炎
治療歴：報告なし

2016 年 8 月 17 日､C 型肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠及びリバビリン 800 mg/日を投与された。

併用薬は、インターフェロン、アムロジピンベシル酸塩、テネリグリプチン臭化水素酸塩、ロラタジン、ピオグリタゾン塩酸塩、コハク酸ソリフェナシン、ヒアルロン酸ナトリウム、レボフロキサシン水和物であった。

2016 年 7 月 26 日、GS-US-342-3921 試験参加の同意が得られた。

2016 年 11 月 9 日、肝腫瘍が認められた。腹部超音波及び腹部 MRI 検査において S6 の悪性病変が疑われた。

2016 年 11 月 11 日、腹部 CT 検査において S6 の悪性病変及び脾臓転移が疑われた。

2016 年 11 月 18 日、PET-CT 検査が実施されたが、悪性病変は認められなかった。

2016 年 11 月 20 日、手術のために入院した。

2016 年 11 月 21 日、肝腫瘍と診断された。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

CT 検査：肝細胞癌は否定された。
臨床検査：肝臓血管腫
2016 年 11 月 9 日、核磁気共鳴画像検査、肝腫瘍（S6 の悪性病変の疑い）は該当なし。
2016 年 11 月 18 日、ポジトロン断層撮影検査：悪性病変は認められなかった。
2016 年 11 月 9 日、腹部超音波検査：S6 の悪性病変の疑いは該当なし。
2016 年 11 月 11 日、腹部 CT 検査：S6 の悪性病変及び脾臓転移の疑い

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置：投与中止

肝腫瘍は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は継続であった。

Confidential

肝腫瘍は、治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因：合併症

初回報告は 2016 年 11 月 21 日に受領した。

2016 年 11 月 21 日、2016 年 12 月 12 日及び 2016 年 12 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。追加の病歴、関連する検査結果、治療内容及び退院日が提供された。この情報の要約を以下に示す。

追加の病歴は、スクリーニング時に認められた肝臓血管腫であった。

2016 年 11 月 22 日、投与終了時の検査が実施された。被験者は手術（肝 S6 の亜区域切除、肝 S8 の部分切除、胆嚢切除及び脾摘）を受けた。治験責任医師の報告によると、原発の肝 S6 の血管腫様は 3 ヵ月間で病変が 1.5 cm から 2.5 cm に増大していた。その間に、脾臓では転移様の病変が認められた。肝 S8 でも同様の病変が認められた。今回、S6 及び脾臓が切除された。手術中の超音波定位が困難であったため、S8 の切除範囲は CT 下で決定した。

2016 年 12 月 5 日、組織病理学的診断の結果は肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移であった。（血管肉腫は、CD31 陽性、CD34 陽性、サイトケラチン CAM5.2 陰性、サイトケラチン AE1/3 陰性、D2-40 陰性）。切片の大きさは 2 cm であった。肉腫は肝類洞内に浸潤し、脾臓では少数の転移性血管肉腫が認められたが、胆嚢では転移性肉腫は認められなかった。

2016 年 12 月 13 日、被験者は退院した。アジュバント化学療法が検討された。

治験責任医師は、がんはスクリーニング時に診断された原発性の肝臓血管腫に由来するものと判断した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 11 月 11 日、腹部 CT 検査において S6 の悪性病変及び脾臓転移が疑われた。肝臓癌の長さは 25 mm であった。
2016 年 11 月 18 日、PET-CT 検査において悪性病変は認められなかった。脾臓結節はわずかで、診断は確定できなかった。
2016 年 11 月 22 日、組織病理学的検査：肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移
血管肉腫（CD31 陽性、CD34 陽性、サイトケラチン CAM5.2 陰性、サイトケラチン AE1/3 陰性、D2-40 陰性）。切片の大きさは 2 cm であった。肉腫は肝類洞内に浸潤し、脾臓では少数の転移性血管肉腫が認められたが、胆嚢では転移性肉腫は認められなかった。

2016 年 12 月 13 日、治験責任医師から追加情報を受領した。事象名、事象発現日／消失日、転帰、因果関係及び他の考えられる病因が変更された。この情報の要約を以下に示す。

治験責任医師から肝血管肉腫、多発性の脾臓転移の事象が報告された。これらの事象は、以前は肝腫瘍と報告されていた。

2016 年 11 月 9 日、肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移が認められた。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［肝血管肉腫］は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は「回

C Confidential

復したが後遺症あり」、消失日は 2016 年 12 月 13 日であった。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［脾臓転移］は重篤（入院、医学的に重要）であり、転帰は「回復したが後遺症あり」、消失日は 2016 年 12 月 13 日であった。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［肝血管肉腫］は治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

肝血管肉腫、多発性の脾臓転移［脾臓転移］は医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因：合併症

2017 年 1 月 6 日、治験責任医師から追加情報を受領した。「肝血管肉腫、多発性の脾臓転移」と報告されていた事象名は個別の事象名としてそれぞれ「肝血管肉腫」及び「多発性の脾臓転移［脾臓転移］」に変更された。これらの事象の転帰は「回復したが後遺症あり」から「回復」に変更された。これらの事象はソホスブビル／ベルパタスビル若しくはリバビリン、又は治験手順とは関連なしと判断された。退院日（2016 年 12 月 13 日）が追加された。2017 年 1 月 6 日、化学療法施行のために再度入院した。この情報は重要情報として処理され、症例報告に追加された。

2017 年 1 月 11 日、治験責任医師から追加情報（2 報）を受領し、両報告は併せて処理された。肝血管肉腫及び多発性の脾臓転移（脾臓転移）の転帰は「回復」から「継続」に変更された。被疑薬ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置は「投与中止」から「変更なし」に変更された。2017 年 1 月 11 日、治療薬としてパクリタキセル週 1 回投与が開始された。この情報は重要な情報として処理され、症例報告に追加された。

2017 年 1 月 10 日、治験責任医師から追加情報を受領したが、2017 年 1 月 11 日に受領した追加情報（前述）の後に処理された。CT 検査により、肝臓内に他の新たな「肝血管肉腫」が認められた。治験責任医師により、以前から存在する肝血管肉腫の悪化ではなく、両肝血管肉腫の関係は不明であると判断された。2017 年 1 月 11 日の予定来院日に化学療法が行われる予定である。この情報は重要でない情報として処理され、症例報告に追加された。

2017 年 2 月 21 日、重要でない追加情報を受領した。追加の症例情報の報告はなかった。

2017 年 3 月 1 日、治験責任医師から追加情報を受領した。多発性の脾臓転移は本症例から削除された。ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの処置：中止。追加の併用薬はイオヘキソール及びヘパリンナトリウムであった。

2017 年 5 月 23 日、重要でない追加情報を受領した。事象発現日が 2016 年 11 月 20 日に変更された。追加の併用薬はアシアロシンチ及びガドキセト酸ナトリウムであった。

C Confidential

施設-被験者識別番号：8313-46510
症例識別番号：2016-0239917（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肺炎

叙述：
本症例（2016-0239917）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肺炎の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧、不整脈、眼精疲労、そう痒症
既往歴：結腸癌、結腸瘻造設
治療歴：報告なし

2016 年 8 月 17 日、C 型肝炎の治療のためにソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回（投与期間：24 週間）及びリバビリン 800 mg/日を投与された。2016 年 9 月 21 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に変更された。2016 年 10 月 1 日、リバビリンの用量が 600 mg/日から 800 mg/日に変更された。2016 年 10 月 14 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に再度変更された。

併用薬は、ヒアルロン酸ナトリウム、インスリン グラルギン、リキシセナチド、シルニジピン、アゼルニジピン、メキシレチン塩酸塩、レパグリニド、ジフルコルトロン吉草酸エステル、L-カルボシステイン、PL 配合顆粒（無水カフェイン、アセトアミノフェン／パラセタモール、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、サリチルアミド）であった。

2016 年 10 月 20 日、予定外の Week 9 の来院時の血液検査（詳細不明）において明らかな変化は認められなかったが、鼻水と咳の症状がみられた。

2016 年 10 月 24 日、強い倦怠感及び疲労を訴え、緊急治療室を受診した。同日、肺炎により入院した（入院予定期間 1 週間）。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 10 月 20 日、血液検査：特に変化なし
2016 年 10 月 24 日、CT 検査：結果の報告なし
2016 年 10 月 24 日、血液検査：結果の報告なし
2016 年 10 月 24 日、体温：39°C

アクチット及びユナシンの投与により、症状は改善した。

2016 年 10 月 29 日、退院した。

2016 年 11 月 1 日、予定外の来院時に症状の回復が確認され、事象は「回復」と判断された。

ソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンの投与は継続された。

C Confidential

肺炎は治験責任医師により重篤（入院、医学的に重要）と判断され、転帰は回復（消失日 2016 年 11 月 1 日）であった。

肺炎は治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビル及びリバビリンと関連なしと判断された。

治験責任医師によるその他の考えられる病因：報告なし

2016 年 10 月 24 日に受領した初回報告と 2016 年 10 月 24 日、2016 年 10 月 25 日、2016 年 10 月 31 日及び 2016 年 11 月 1 日に受領した追加情報は併せて処理した。

2017 年 3 月 21 日、治験責任医師から追加情報を受領した。治験薬投与の詳細に関する以下の重要でない追加情報であった。

2016 年 9 月 21 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に変更された。2016 年 10 月 1 日、リバビリンの用量が 600 mg/日から 800 mg/日に変更された。2016 年 10 月 14 日、リバビリンの用量が 800 mg/日から 600 mg/日に再度変更された。2016 年 10 月 23 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。2016 年 12 月 4 日、リバビリンの用量が 400 mg/日に変更された。2016 年 12 月 5 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。2016 年 12 月 12 日、リバビリンの用量が 400 mg/日に変更された。2016 年 12 月 13 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。2016 年 12 月 29 日、リバビリンの用量が 800 mg/日に変更された。

新たな重要な情報の提供はなかった。

C Confidential

施設-被験者識別番号：8356-46516
症例識別番号：2017-0257476（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：肝細胞癌

叙述：
本症例（2017-0257476）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、男性に関する報告である。治験責任医師から肝細胞癌の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、高血圧、胆嚢ポリープ、皮脂欠乏性湿疹、緑内障、肝切除
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2016 年 7 月 28 日、試験参加の同意が得られ、同日、スクリーニング検査が実施された。

2016 年 8 月 18 日（Day 1）、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 24 週間投与群（非盲検）に割り付けられ、治験薬投与が開始された。

2016 年 8 月 18 日、C 型肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与された。同日、リバビリン 600 mg/日の経口投与を開始したが、2016 年 8 月 31 日に中止され、2016 年 9 月 1 日に 400 mg/日の経口投与を再開した。

併用薬は、ノボラピッド、ジャヌビア、オルメテック、メチコバール、ユベラ N、メサデルム及びタプロスであった。

2017 年 1 月 5 日、肝細胞癌が認められた。

2017 年 1 月 24 日、精密検査及び治療方針を決定するために入院した。

2017 年 1 月 26 日、消化器外科において手術を行うことが決定された。

2017 年 2 月 8 日、肝細胞癌治療のために入院し、手術が予定された。

2017 年 2 月 9 日、腹腔鏡下肝切除術が行われた。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 12 月 8 日、超音波検査においてステージ I の肝細胞癌が疑われた。
2016 年 12 月 19 日、MRI 検査においてステージ I の肝細胞癌が疑われた。
2016 年 12 月 21 日、造影超音波検査においてステージ I の肝細胞癌が疑われた。
2017 年 1 月 25 日、CT 血管造影検査においてステージ I の肝細胞癌が認められた。

肝細胞癌の転帰は継続と報告された。

C Confidential

2017 年 2 月 1 日、治験薬投与が中止された。

報告された事象による治験薬の処置はなかった。

肝細胞癌の事象は重篤（入院及び医学的に重要）と判断された。

本事象は治験薬又は治験手順との関連はなしと報告された。その他の考えられる病因は合併症（詳細不明）と報告された。

初回報告は 2017 年 2 月 8 日に受領し、2 回の追加報告を 2017 年 2 月 8 日及び 2017 年 2 月 9 日に受領した。

2017 年 2 月 17 日、治験責任医師から追加情報を受領した。2017 年 2 月 16 日に 38.1℃ の発熱、2017 年 2 月 17 日に 37.8℃ の発熱が認められた。腹部造影 CT 検査が行われ、発熱は肝切除によるものと考えられた。抗菌薬（ラタモキセフナトリウム 1 g 静注用）投与を開始した。

2017 年 2 月 24 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな情報として、肝細胞癌の転帰が軽快と報告され、2017 年 2 月 24 日に退院した。抗菌薬（ラタモキセフナトリウム 1 g 静注用）投与の開始後、2017 年 2 月 18 日、発熱は回復していた。

2017 年 3 月 10 日、治験責任医師から追加情報を受領した。新たな医学的情報はなかった。

2017 年 6 月 1 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

事象発現日が 2017 年 2 月 8 日に変更された。

併用薬は、キシロカイン、リプル、イオパミロン、ソルデム 3A 輸液、ファモチジン、アンテベート、マグコロール P、ヒューマリン R であった。

C Confidential

施設-被験者識別番号：8356-46534
症例識別番号：2017-0274776（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：腰部脊柱管狭窄症の悪化［腰部脊柱管狭窄症］

叙述：
本症例（2017-0274776）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 7[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。腰部脊柱管狭窄症の悪化［腰部脊柱管狭窄症］の事象が報告された。

現病歴：C 型慢性肝炎、高血圧、腰部脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、変形性関節症、不眠症、片耳難聴、便秘、末梢動脈閉塞性疾患
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

2016 年 8 月 29 日、C 型慢性肝炎の治療のためソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与を開始した。

他の被疑薬はリバビリンであり、2016 年 8 月 29 日に C 型慢性肝炎の治療のために 600 mg/日の経口投与を開始した。

併用薬は、ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロン酸ナトリウム）、エディロール（エルデカルシトール）、プリンク（アルプロスタジル）、ノイロトロピン（シアノコバラミン、リドカイン塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、チアミン塩酸塩）、生理食塩液（塩化ナトリウム）、テラジア（スルファジアジン）、プロスタンディン（アルプロスタジル）、ハチアズレ（炭酸水素ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム）、リリカ（プレガバリン）、マグミット（酸化マグネシウム）、オルメテック（オルメサルタンメドキソミル）、カロナール（アセトアミノフェン／パラセタモール）、マイスリー（ゾルピデム酒石酸塩）、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、キシロカイン（リドカイン）、ネオビタカイン（臭化カルシウム、パントテン酸カルシウム、シンコカイン塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、サリチル酸ナトリウム、チアミン塩酸塩）、リンデロン（ベタメタゾン）であった。

2016 年 8 月 15 日、被験者は同意書に署名し、スクリーニング検査を受けた。検査の結果、治験責任医師により「腰部脊柱管狭窄症」が認められた。

2016 年 8 月 29 日、治験薬投与が開始された。

2017 年 2 月 12 日、治験薬投与が完了した。

2017 年 5 月 24 日、腰部脊柱管狭窄症の悪化（腰部脊柱管狭窄症）により入院した。

治験薬の処置：非該当

本事象の転帰は継続と報告された。

治験責任医師により重篤（入院）と判断された。

C Confidential

治験責任医師により本事象の治験薬との関連はなしと判断された。その他の考えられる病因は以前から存在する合併症であった。

初回報告は 2017 年 5 月 24 日、追加情報は 2017 年 5 月 24 日及び 2017 年 5 月 24 日に受領した。

2017 年 7 月 31 日、治験責任医師から追加情報を受領した。

2017 年 5 月 25 日、腰椎後方除圧術が実施された。2017 年 6 月 9 日、リハビリのため入院した。2017 年 6 月 20 日、退院した。2017 年 6 月 20 日、本事象は回復と判断された。

C Confidential

施設-被験者識別番号：12429-46540
症例識別番号：2016-0229946（臨床試験）、試験番号：GS-US-342-3921

臨床用語：腎結石症

叙述：
本症例（2016-0229946）は「直接作用型抗ウイルス薬含有レジメンに対する治療不成功歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の慢性 C 型肝炎ウイルス感染被験者を対象として、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠とリバビリンを 12 又は 24 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 3 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（GS-US-342-3921 試験）」からの 5[redacted]歳、アジア人、女性に関する報告である。治験責任医師から腎結石症の有害事象が以下のとおり報告された。

病歴は以下のとおりであった。
現病歴：C 型肝炎
既往歴：報告なし
治療歴：報告なし

被験者は C 型肝炎の治療のために本試験に組み入れられ、ソホスブビル／ベルパタスビルを投与された。しかし、本事象は治験薬の投与開始前に発現した。

治験責任医師による併用薬の報告はなかった。

2016 年 8 月 21 日、被験者は腹痛を訴え、試験施設に連絡した。被験者は救急車で病院に搬送された。2016 年 8 月 21 日、腎結石の治療のため入院した。詳細は不明であった。

関連する臨床検査／診断検査の結果：報告なし

治験薬に関する処置：非該当

腎結石症は重篤（入院及び医学的に重要）と判断され、転帰は継続であった。

腎結石症は治験責任医師によりソホスブビル／ベルパタスビルと関連なしと判断された。治験責任医師の報告によると、治験薬は投与されておらず、本事象は治験薬の投与開始前に発現した。

初回報告及び追加情報はいずれも 2016 年 8 月 22 日に受領し、併せて処理された。

2016 年 8 月 25 日、追加情報を受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。

現病歴：糖尿病
既往歴：腎結石症、尿管結石症

併用薬は、ウラリット、リンデロン、シムビコート、メジコン、メイアクト、セルベックス、ソルデム 3A 輸液、ソルアセト D 輸液、ウロカルンであった。

2016 年 8 月 22 日、入院中は絶食であり、ソルデムとソルマルト輸液が投与された。同日、痛みが消失したため退院した。退院時の処方薬はウロカルン、ウラリット及びボルタレンサポであった。

C Confidential

2016 年 8 月 23 日、被験者は試験施設に来院した。医療従事者は試験継続に問題はないと判断し、被験者もそれに同意した。

腎結石症の転帰は回復であり、消失日は 2016 年 8 月 22 日であった。

2016 年 8 月 26 日、追加情報を受領した。

関連する臨床検査／診断検査の結果は以下のとおりであった。

2016 年 8 月 21 日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、54（高値）
2016 年 8 月 21 日、血中アルカリホスファターゼ、382（高値）
2016 年 8 月 21 日、血中クレアチニン、0.84（高値）
2016 年 8 月 21 日、血糖、188（高値）
2016 年 8 月 21 日、血中カリウム、3.1（低値）
2016 年 8 月 21 日、糸球体ろ過量、53.8（低値）
2016 年 8 月 21 日、B 型肝炎表面抗原、陰性
2016 年 8 月 21 日、C 型肝炎：陽性

2016 年 8 月 21 日、HCV S/CO、77.1（高値）

2016 年 9 月 14 日、追加情報を受領した。

追加の病歴は以下のとおりであった。

現病歴：高血圧
既往歴：腎結石症、尿管結石症は削除された。

本事象は治験薬の投与開始前に発現したものであったが、治験薬に関する情報が報告された。

2016 年 8 月 30 日、C 型肝炎治療のため治験薬ソホスブビル／ベルパタスビル 1 錠の 1 日 1 回投与を開始した。

C Confidential