

## 調査結果報告書

平成 29 年 8 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### I. 品目の概要

- [一般名] インターフェロン ベータ
- [販売名] フェロン注射用 100 万、同注射用 300 万、同注射用 600 万
- [承認取得者] 東レ株式会社
- [効能・効果] 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、皮膚悪性黒色腫、  
HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善、  
C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、  
リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、  
(1) 血中 HCV-RNA 量が高値の患者  
(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者  
C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)
- [用法・用量] 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫
- 局所投与  
添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国  
際単位を髄腔内 (腫瘍内を含む) に投与する。なお年齢、症状により適  
宜増減する。
- 点滴静注  
生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日  
100 万～600 万国際単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜  
増減する。
- 皮膚悪性黒色腫  
添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万  
～80 万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。  
1 日総投与量は 100 万～300 万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ、  
状態および年齢、症状により適宜増減する。

HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 回 300 万国際単位を初日 1 回、以後 6 日間 1 日 1~2 回、2 週目より 1 日 1 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで  
行う。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 回 300 万~600 万国際単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する。

リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで  
行う。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の  
血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)

静脈内投与又は点滴静注

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで  
行う。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 6 週間までは 1 日 300 万~600 万国際単位を連日、以後 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

[備 考] 特になし

[調査担当部] 安全第二部

## II. 今回の調査の経緯

### 1. 承認時までの経緯

インターフェロン ベータ (以下「本剤」) は、本邦において、1985 年 4 月に「皮膚悪性黒色腫」及び「膠芽腫」を効能・効果として承認され、その後、「HBe 抗原陽性でかつ

DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」、「髄芽腫」、「星細胞腫」、「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」、「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）」（以下「C 型代償性肝硬変」）及び「リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（1）血中 HCV-RNA 量が高値の患者、（2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者」の効能・効果が承認されている。

C 型代償性肝硬変の効能・効果については、2006 年 4 月に製造販売承認事項一部変更承認（以下「一変承認」）され、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に以下のとおり記載された。

#### 【用法・用量】（抜粋）

通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 6 週間までは 1 日 300 万～600 万国際単位を連日、以後 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】（抜粋）

投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に決定する。通常、成人は 1 日 600 万国際単位を 1 週間、以後 1 日 300 万国際単位を 5 週間連日、7 週目より 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

#### 【重要な基本的注意】（抜粋）

本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善でリバビリンと併用する場合には 48 週（総投与量として 93,600 万国際単位）、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善では、34～36 週（総投与量として 39,900 万国際単位）を超えて投与した場合の有効性、安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）

C 型代償性肝硬変の一変承認審査の過程において、国内第Ⅲ相試験<sup>1)</sup>では、高ウイルス量の患者で本剤投与終了後 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化率が低かったことについて、減量・中止・休薬・投与再開基準を設定することで、600 万 IU/日の投与期間延長は可能で

<sup>1)</sup> 低ウイルス量又は HCV セログループ 1 以外の C 型代償性肝硬変患者（目標症例数 150 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は以下のとおり。

- ・低用量群：1 日 600 万 IU を 1 週間連日、以後 1 日 300 万 IU を 5 週間連日投与により計 42 回投与（投与期間 6～7 週間、総投与量 14,700 万 IU）、
- ・中用量群：1 日 600 万 IU を 1 週間連日、以後 1 日 300 万 IU を 5 週間連日、7 週目以降は 1 日 300 万 IU を週 3 回により計 84 回投与（投与期間 20～22 週間、総投与量 27,300 万 IU）
- ・高用量群では、1 日 600 万 IU を 1 週間連日、以後 1 日 300 万 IU を 5 週間連日、7 週目以降は 1 日 300 万 IU を週 3 回により計 126 回投与（投与期間 34～36 週間、総投与量 39,900 万 IU）

あり、それにより難治である高ウイルス量の患者に対しても HCV-RNA 陰性化率の向上が期待できると推測された。

しかしながら、現行の「重要な基本的注意」における減量・中止・休薬・投与再開基準は類薬のデータを参考に設定されたものであり、国内第Ⅲ相試験で実施した用法・用量よりも高い用量となる用法・用量での有効性及び安全性に係る情報はなかったため、国内第Ⅲ相試験にて検討された高用量群の用法・用量に基づき承認され、用法・用量の最適化については、製造販売後に更なる検討が必要とされた。

## 2. 今般の調査に至った経緯

C 型代償性肝硬変の一変承認審査時の指摘を受け、総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長したときの有効性及び安全性、並びに減量・投与中止基準の妥当性の検討を目的として、製造販売後臨床試験が実施された。

C 型代償性肝硬変の効能・効果に係る再審査結果については、2011 年 3 月に公示され、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号のいずれにも該当しないと判断されているが、当該製造販売後臨床試験については、被験者登録に難渋し、相当の期間を要したことから、再審査においては中間解析結果が提出され、総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長したときの有効性及び安全性、並びに減量・投与中止基準については最終解析結果の提出を待つて検討するとされた。

今般、2015 年 4 月に当該製造販売後臨床試験の最終試験成績が得られたことから、承認取得者より当該試験成績に基づく添付文書改訂相談が申し込まれ、機構は、当該試験結果を踏まえた添付文書の改訂の必要性について検討を行った。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

## III. 提出された資料等の概略

### 1. 製造販売後臨床試験（試験番号 532LCV03 試験＜2006 年 12 月～2013 年 5 月＞）

C 型代償性肝硬変患者<sup>2)</sup>（目標症例数 237 例、各群 79 例）を対象に、本剤の総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長したときの有効性及び安全性、並びに減量・投与中

---

<sup>2)</sup> 主な選択基準：血中 HCV-RNA 量が 1 Mcq/mL 未満（bDNA プローブ法）、100 KIU/mL 未満（アンプリコア HCV モニター法）又は 5.0 LogIU/mL 未満（コバス TaqMan HCV 法）、あるいは HCV セログループが 1 以外の C 型代償性肝硬変患者、登録前 24 週以内に実施された画像診断等により、肝癌の合併がないことが確認された患者、登録前 4 週以内に測定された最新の臨床検査値において、①及び②の全ての条件を満たす患者（①白血球数：3,000/mm<sup>3</sup>以上、②血小板数：70,000/mm<sup>3</sup>以上）、HBs 抗原陰性の患者、同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者、本剤の投与開始日から 2 週間以上の入院が可能な患者（性別は問わない）

止基準<sup>3)</sup>の妥当性の検討を目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、I群<sup>4)</sup>では1日600万IUを1週間連日、以後1日300万IUを5週間連日、7週目以降は1日300万IUを週3回により計126回投与（投与期間34～36週間、総投与量39,900万IU）、II群では1日600万IUを1週間連日、以後1日300万IUを5週間連日、7週目以降は1日300万IUを週3回により計168回投与（投与期間48～50週間、総投与量52,500万IU）、III群では1日600万IUを6週間連日、7週目以降は1日300万IUを週3回により計168回投与（投与期間48～50週間、総投与量63,000万IU）と設定された（図1）。

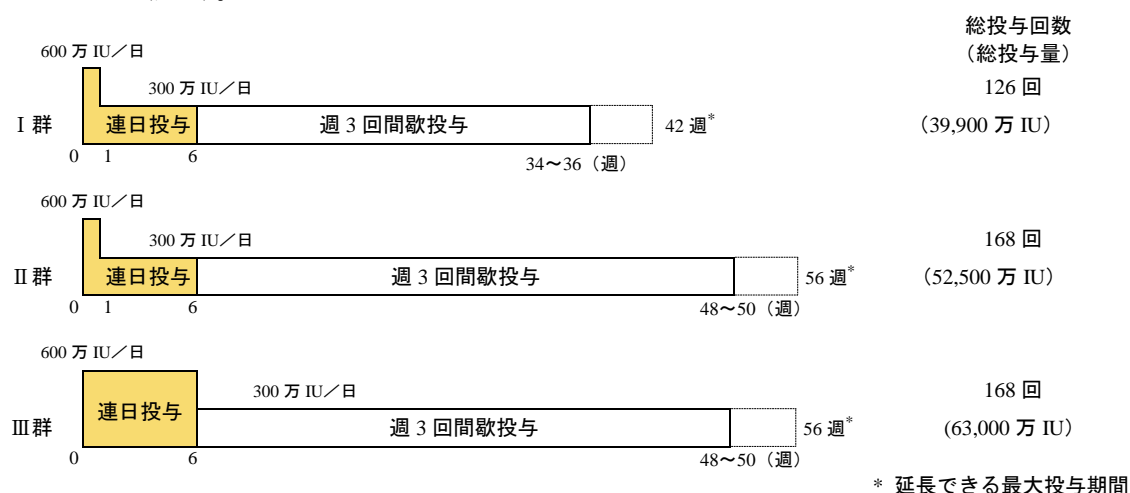


図1 各群の用法・用量

総投与症例数212例（I群71例、II群70例及びIII群71例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下「FAS」）とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるHCV-RNA陰性化率<sup>5)</sup>は、表1のとおりであり、III群ではI群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（p値=1.0000、Fisherの直接確率検定、有意水準両側10%<sup>6)</sup>）。I群とII群及びII群とIII群との比較については、閉手順によりI群に対するIII群の優越性が認められた場合に検定を行う計画とされた。

<sup>3)</sup> 以下のいずれかの臨床検査値の異常が認められた場合は、減量又は投与間隔の延長あるいは投与の中止を考慮するとされた。

- ①白血球数（1,500/mm<sup>3</sup>未満：減量又は投与間隔の延長、1,000/mm<sup>3</sup>未満：投与中止）
- ②好中球数（750/mm<sup>3</sup>未満：減量又は投与間隔の延長、500/mm<sup>3</sup>未満：投与中止）
- ③血小板数（50,000/mm<sup>3</sup>未満：減量又は投与間隔の延長、25,000/mm<sup>3</sup>未満：投与中止）

<sup>4)</sup> I群は「用法・用量に関連する使用上の注意」の根拠となった国内第III相試験の高用量群と同一の用法・用量。

<sup>5)</sup> 投与終了24週後の血中HCV-RNAについて、①又は②で評価を行い、陰性であった症例の割合

- ①アンプリコア定性法（I：陰性（SVR）、II：陽性（疑陽性も含む）、III：判定不能：データ欠測のため判定できない場合）

②コバスTaqMan HCV法

- I. 陰性（SVR）：血中HCV-RNA量が1.2 LogIU/mL未満かつ検出されない場合

- II. 陽性（疑陽性も含む）：血中HCV-RNA量が1.2 LogIU/mL未満だが検出される場合、又は血中HCV-RNA量が1.2 LogIU/mL以上の場合

- III. 判定不能：データ欠測のため判定できない場合

<sup>6)</sup> 本邦ではC型代償性肝硬変の患者数が非常に限られているため、製造販売後臨床試験に十分な患者を確保することが困難であったこと等から、有意水準は両側10%と設定された。

め、実施されていない。また、セログループ別及びウイルス量別の HCV-RNA 陰性化率は表 2 のとおりであった。

表 1 投与終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率

投与群	HCV-RNA 陰性化率 <sup>a)</sup>	I 群との群間差 [90 %CI]
I 群	25.4 (18/71)	—
II 群	25.7 (18/70)	—
III 群	25.4 (18/71)	0.0 [- 14.4, 14.4]

単位：% (症例数)、CI=信頼区間 (両側)、—：該当なし

a) 判定不能例 (I 群：20 例、II 群：28 例、III 群：27 例) は非陰性例として集計された

表 2 セログループ別及びウイルス量別の投与終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率

HCV セログループ	HCV-RNA 量	HCV-RNA 陰性化率 <sup>a)</sup>		
		I 群	II 群	III 群
セログループ 1	100 KIU/mL 未満又は 5.0 LogIU/mL 未満	50.0 (4/8) <sup>b)</sup>	55.6 (5/9) <sup>b)</sup>	50.0 (5/10) <sup>b)</sup>
セログループ 1 以外	100 KIU/mL 未満又は 5.0 LogIU/mL 未満	52.4 (11/21) <sup>c)</sup>	50.0 (8/16) <sup>c)</sup>	45.5 (10/22) <sup>c)</sup>
	100 KIU/mL 以上又は 5.0 LogIU/mL 以上	7.7 (3/39) <sup>d)</sup>	7.5 (3/40) <sup>d)</sup>	5.6 (2/36) <sup>d)</sup>

単位：% (症例数)

a) 判定不能例は、非陰性例として集計された。

b) 判定不能例は、I 群で 3 例、II 群で 2 例、III 群で 2 例であった。

c) 判定不能例は、I 群で 4 例、II 群で 4 例、III 群で 8 例であった。

d) 判定不能例は、I 群で 12 例、II 群で 20 例、III 群で 16 例であった。

また、副次評価項目の 1 つである ALT 持続正常化率<sup>7, 8)</sup> は I 群で 44.8 % (30/67 例)、II 群で 34.8 % (23/66 例)、III 群で 40.3 % (27/67 例) であった。

安全性について、有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象 (以下「副作用」) は、I 群、II 群及び III 群のいずれの群においても全例で認められた。いずれかの投与群で発現割合が 20 % 以上の有害事象及び副作用は、表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの投与群で発現割合が 20 % 以上の有害事象及び副作用

	有害事象			副作用		
	I 群	II 群	III 群	I 群	II 群	III 群
評価例数	71	70	71	71	70	71
全事象	71 (100)	70 (100)	71 (100)	71 (100)	70 (100)	71 (100)
発熱	65 (91.5)	69 (98.6)	65 (91.5)	65 (91.5)	69 (98.6)	65 (91.5)
好中球数減少	55 (77.5)	58 (82.9)	65 (91.5)	55 (77.5)	58 (82.9)	65 (91.5)
血小板数減少	63 (88.7)	63 (90.0)	61 (85.9)	62 (87.3)	63 (90.0)	61 (85.9)
倦怠感	49 (69.0)	48 (68.6)	58 (81.7)	49 (69.0)	48 (68.6)	57 (80.3)
悪寒	44 (62.0)	56 (80.0)	51 (71.8)	44 (62.0)	56 (80.0)	51 (71.8)
尿中蛋白陽性	43 (60.6)	47 (67.1)	52 (73.2)	42 (59.2)	47 (67.1)	51 (71.8)
リンパ球数増加	44 (62.0)	51 (72.9)	43 (60.6)	43 (60.6)	50 (71.4)	43 (60.6)
白血球数減少	48 (67.6)	46 (65.7)	51 (71.8)	48 (67.6)	46 (65.7)	51 (71.8)
頭痛	41 (57.7)	46 (65.7)	42 (59.2)	41 (57.7)	46 (65.7)	41 (57.7)
血中アルブミン減少	36 (50.7)	43 (61.4)	42 (59.2)	30 (42.3)	42 (60.0)	39 (54.9)

<sup>7)</sup> 副次評価項目として設定された ALT 持続正常化率は、投与終了後 24 週以内に ALT が正常化したときの 24 週間 (168 日) 以上の ALT 持続正常化について、厚生労働省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班治療分科会効果判定基準 1992 年を参考とした以下の基準に基づき、評価を行い、有効であった症例の割合として算出された。

I. 有効：投与終了後 24 週間以内に ALT が正常化し、その後 24 週間 (168 日) 以上正常値が持続した場合

II. 無効：I 又は III に該当しない場合

III. 判定不能：データ欠測のため判定できない場合

<sup>8)</sup> 判定不能例 (I 群：21 例、II 群：28 例、III 群：24 例) は非持続正常化例として集計された。

	有害事象			副作用		
	I 群	II 群	III 群	I 群	II 群	III 群
評価例数	71	70	71	71	70	71
全事象	71 (100)	70 (100)	71 (100)	71 (100)	70 (100)	71 (100)
単球数増加	42 (59.2)	39 (55.7)	36 (50.7)	41 (57.7)	38 (54.3)	36 (50.7)
顆粒球数減少	33 (46.5)	37 (52.9)	39 (54.9)	33 (46.5)	37 (52.9)	39 (54.9)
関節痛	25 (35.2)	35 (50.0)	37 (52.1)	23 (32.4)	31 (44.3)	37 (52.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	18 (25.4)	26 (37.1)	32 (45.1)	15 (21.1)	21 (30.0)	25 (35.2)
尿中血陽性	19 (26.8)	16 (22.9)	31 (43.7)	17 (23.9)	13 (18.6)	26 (36.6)
ALT 増加	29 (40.8)	25 (35.7)	30 (42.3)	23 (32.4)	22 (31.4)	27 (38.0)
AST 増加	29 (40.8)	27 (38.6)	29 (40.8)	24 (33.8)	24 (34.3)	25 (35.2)
鼻咽頭炎	20 (28.2)	28 (40.0)	23 (32.4)	7 (9.9)	3 (4.3)	7 (9.9)
ヘマトクリット減少	21 (29.6)	24 (34.3)	25 (35.2)	19 (26.8)	20 (28.6)	24 (33.8)
食欲減退	22 (31.0)	23 (32.9)	24 (33.8)	22 (31.0)	22 (31.4)	24 (33.8)
ヘモグロビン減少	24 (33.8)	23 (32.9)	22 (31.0)	20 (28.2)	18 (25.7)	21 (29.6)
総蛋白減少	21 (29.6)	17 (24.3)	24 (33.8)	20 (28.2)	17 (24.3)	22 (31.0)
血中コレステロール減少	23 (32.4)	18 (25.7)	13 (18.3)	21 (29.6)	17 (24.3)	13 (18.3)
赤血球数減少	16 (22.5)	21 (30.0)	20 (28.2)	13 (18.3)	19 (27.1)	20 (28.2)
血中 ALP 増加	18 (25.4)	14 (20.0)	21 (29.6)	14 (19.7)	13 (18.6)	19 (26.8)
尿中ブドウ糖陽性	14 (19.7)	20 (28.6)	17 (23.9)	8 (11.3)	14 (20.0)	15 (21.1)
γ-GTP 増加	15 (21.1)	15 (21.4)	20 (28.2)	11 (15.5)	9 (12.9)	18 (25.4)
便秘	11 (15.5)	7 (10.0)	19 (26.8)	6 (8.5)	5 (7.1)	13 (18.3)
好酸球数増加	11 (15.5)	15 (21.4)	11 (15.5)	10 (14.1)	15 (21.4)	11 (15.5)
血中尿素増加	15 (21.1)	14 (20.0)	15 (21.1)	8 (11.3)	11 (15.7)	13 (18.3)
そう痒症	9 (12.7)	11 (15.7)	15 (21.1)	8 (11.3)	10 (14.3)	12 (16.9)
背部痛	8 (11.3)	14 (20.0)	11 (15.5)	6 (8.5)	13 (18.6)	10 (14.1)
下痢	12 (16.9)	14 (20.0)	12 (16.9)	6 (8.5)	5 (7.1)	7 (9.9)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.16.1

死亡例は、I 群で 1 例 (心不全) に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象の発現割合は、I 群で 73.2 % (52/71 例)、II 群で 72.9 % (51/70 例)、III 群で 81.7 % (58/71 例) であり、重篤な副作用の発現割合は、I 群で 66.2 % (47/71 例)、II 群で 68.6 % (48/70 例)、III 群で 78.9 % (56/71 例) であった。

減量・投与中止基準<sup>3)</sup>のうち、白血球数、好中球数及び血小板数に関する「減量又は投与間隔の延長」の基準値に合致した症例の割合は、I 群で 47.9% (34/71 例)、II 群で 54.3% (38/70 例)、III 群で 59.2% (42/71 例)、「投与中止」の基準値に合致した症例の割合は、I 群で 8.5% (6/71 例)、II 群で 10.0% (7/70 例)、III 群で 18.3% (13/71 例) であった。

減量又は投与間隔が延長された症例及び投与中止された症例の割合は表 4 のとおりであった。有害事象による投与中止のうち、白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少以外による投与中止の主な事象は、肝細胞癌 6 例 (II 群 2 例、III 群 4 例)、AST 及び ALT 増加 2 例 (I 群 1 例、III 群 1 例)、倦怠感 2 例 (I 群 1 例、III 群 1 例)、腹水 2 例 (II 群 1 例、III 群 1 例) であり、このうち AST 及び ALT 増加 2 例 (I 群 1 例、III 群 1 例)、倦怠感 2 例 (I 群 1 例、III 群 1 例)、腹水 1 例 (II 群 1 例) はいずれも副作用と判断された。

表 4 減量・投与間隔の延長及び投与中止された症例の割合

	I 群	II 群	III 群
評価例数	71	70	71
減量・投与間隔の延長	37 (52.1)	38 (54.3)	57 (80.3)
有害事象による減量・投与間隔の延長	29 (40.8)	33 (47.1)	44 (62.0)
副作用による減量・投与間隔の延長	26 (36.6)	32 (45.7)	46 (64.8)
白血球数減少又は好中球数減少による減量・投与間隔の延長 <sup>a)</sup>	13 (18.3)	20 (28.6)	36 (50.7)
血小板数減少による減量・投与間隔の延長 <sup>a)</sup>	12 (16.9)	19 (24.3)	17 (23.9)
投与中止	17 (23.9)	29 (41.4)	22 (31.0)
有害事象による投与中止	8 (11.3)	11 (15.7)	15 (21.1)
副作用による投与中止	7 (9.9)	7 (10.0)	10 (14.1)
白血球数減少又は好中球数減少による投与中止 <sup>a)</sup>	0	0	1 (1.4)
血小板数減少による投与中止 <sup>a)</sup>	1 (1.4)	0	1 (1.4)

発現例数 (発現割合%) a) 重複あり

#### IV. 機構における調査の概略

##### 1. 本剤の総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長したときの有効性について

機構は、製造販売後臨床試験において、HCV-RNA 陰性化率について、I 群と比較して、III 群で統計学的に有意な差は認められなかったことから、本剤の総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長したときの有効性の明らかな向上は示されていないと考える。

##### 2. 本剤の総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長したときの安全性、並びに減量・投与中止基準の妥当性について

機構は、製造販売後臨床試験において、III 群で特徴的な有害事象の発現が認められていないこと、白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少により減量又は投与間隔が延長された症例は認められるものの、白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少により投与中止された症例は I 群及び III 群で各 1 例であったことから、現行の白血球数、好中球数及び血小板数に基づく減量・投与中止基準に現時点で新たな対応が必要な特段の問題はなく、減量・投与中止基準の遵守を前提とすれば、本剤の安全性に大きな問題はないと考える。

しかしながら、機構は、有害事象又は副作用により減量又は投与間隔が延長された症例の割合及び投与中止された症例の割合は I 群に比べて、II 群及び III 群で高い傾向を示したことから、総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長した用法・用量では投与継続が困難な患者が多くなる可能性があると考えます。

##### 3. 調査結果を踏まえた機構の判断

C 型代償性肝硬変については、現行の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、600 万 IU/日の通常の投与期間は 1 週間とされ、総投与期間について通常の投与期間は記載されていない。

機構は、本剤の総投与期間及び 600 万 IU/日の投与期間を延長した用法・用量について、製造販売後臨床試験において、有効性の明らかな向上は示されなかったこと、有害事象



又は副作用による減量又は投与間隔が延長された症例の割合及び投与中止された症例の割合が高い傾向を示したことから、通常使用される用法・用量として推奨されるものではないと判断した。したがって、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、600万IU/日の通常の投与期間は現行のまま「1週間」とし、総投与期間について、製造販売後臨床試験のI群の投与期間である「34～36週間（総投与量として39,900万IU）」を、通常の投与期間として明記し、注意喚起することが適切であると考ええる。

また、機構は、当該製造販売後臨床試験の成績については、添付文書の「臨床成績」に記載して情報提供するとともに、現行の「重要な基本的注意」における「34～36週（総投与量として39,900万国単位）を超えて投与した場合の有効性、安全性は確立していない。」旨は削除することが適切であると考ええる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## V. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書を改訂することが適切であると判断した。

現行	改訂案
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>6. <b>C型代償性肝硬変</b>におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）</p> <p>投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に決定する。通常、成人は 1 日 600 万国際単位を 1 週間、以後 1 日 300 万国際単位を 5 週間連日、7 週目より 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。</p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>4) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、<b>C型慢性肝炎</b>におけるウイルス血症の改善で<b>リバビリンと併用</b>する場合には 48 週（総投与量として 93,600 万国際単位）、<del>C型代償性肝硬変</del>におけるウイルス血症の改善では、<del>34～36 週（総投与量として 39,900 万国際単位）</del>を超えて投与した場合の有効性、安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）</p> <p><b>【臨床成績】</b></p> <p>6. <b>C型代償性肝硬変</b>におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）</p> <p style="text-align: center;">&lt;省略&gt;</p>	<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>6. <b>C型代償性肝硬変</b>におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）</p> <p>投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に決定する。通常、成人は 1 日 600 万国際単位を 1 週間、以後 1 日 300 万国際単位を 5 週間連日、7 週目より 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注し、<u>投与期間は 34～36 週間（総投与量として 39,900 万国際単位）とする。（「臨床成績」の項参照）</u></p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>4) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、<b>C型慢性肝炎</b>におけるウイルス血症の改善で<b>リバビリンと併用</b>する場合には 48 週（総投与量として 93,600 万国際単位）を超えて投与した場合の有効性、安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）</p> <p><b>【臨床成績】</b></p> <p>6. <b>C型代償性肝硬変</b>におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）</p> <p style="text-align: center;">&lt;省略：現行のとおり&gt;</p> <p><u>製造販売後臨床試験において、静脈内投与又は点滴静注により、下記の用法・用量にて投与した結果、I 群に対する III 群の優越性は示されなかった。</u></p> <p><u>I 群：1 日 6.0×10<sup>6</sup>IU を 1 週間連日、以後 1 日 3.0×10<sup>6</sup>IU を 5 週間連日、7 週目以降は 1 日 3.0×10<sup>6</sup>IU を週 3 回により計 126 回投与（投与期間 34～36 週間、総投与量 39,900 万 IU）</u></p> <p><u>II 群：1 日 6.0×10<sup>6</sup>IU を 1 週間連日、以後 1 日 3.0×10<sup>6</sup>IU を 5 週間連日、7 週目以降は 1 日 3.0×10<sup>6</sup>IU を週 3 回により計 168 回投与（投与期間 48～50 週間、総投与量 52,500 万 IU）</u></p> <p><u>III 群：1 日 6.0×10<sup>6</sup>IU を 6 週間連日、7 週目以降は 1 日 3.0×10<sup>6</sup>IU を週 3 回により計 168 回投与（投与期間 48～50 週間、総投与量 63,000 万 IU）</u></p> <p>各群の投与終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率（アンプリコア法又はコバス</p>

TaqMan HCV 法) 及び ALT 持続正常化率は、下記のとおりであった。

投与群	HCV-RNA 陰性化率 <sup>a)</sup>	ALT 持続 正常化率 <sup>b)</sup>
I 群	25.4% (18/71)	44.8% (30/67)
II 群	25.7% (18/70)	34.8% (23/66)
III 群	25.4% (18/71)	40.3% (27/67)

a) 判定不能例 (I 群: 20 例, II 群: 28 例, III 群: 27 例) は非陰性例として集計。

b) 判定不能例 (I 群: 21 例, II 群: 28 例, III 群: 24 例) は非持続正常化例として集計。

HCV セログループ別, HCV-RNA 量 (アンプリコア HCV モニター法又はコバス TaqMan HCV 法) 別の投与終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率は、下記のとおりであった。

HCV セロ グループ	HCV-RNA 量	HCV-RNA 陰性化率 <sup>a)</sup>		
		I 群	II 群	III 群
セログルー プ 1	100KIU/mL 未満又は 5.0LogIU/mL 未満	50.0% (4/8)	55.6% (5/9)	50.0% (5/10)
セログルー プ 1 以外	100KIU/mL 未満又は 5.0LogIU/mL 未満	52.4% (11/21)	50.0% (8/16)	45.5% (10/22)
	100KIU/mL 以上又は 5.0LogIU/mL 以上	7.7% (3/39)	7.5% (3/40)	5.6% (2/36)

a) 判定不能例 (I 群: 19 例, II 群: 26 例, III 群: 26 例) は非陰性例として集計。

また、減量又は投与間隔の延長がなされた症例の割合及び投与中止された症例の割合は、下記のとおりであった。

	I 群	II 群	III 群
減量又は投与間隔の延長がな された症例の割合	52.1% (37/71)	54.3% (38/70)	80.3% (57/71)
副作用により減量又は投与間 隔の延長がなされた症例の割 合	36.6% (26/71)	45.7% (32/70)	64.8% (46/71)
投与中止された症例の割合	23.9% (17/71)	41.4% (29/70)	31.0% (22/71)
副作用により投与中止された 症例の割合	9.9% (7/71)	10.0% (7/70)	14.1% (10/71)