

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 スミフェロン 300、同 600、同 DS300 及び同 DS600

〔一 般 名〕 インターフェロン アルファ (NAMALWA)

〔申 請 者〕 大日本住友製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 11 月 7 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 20 年 8 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	スミフェロン 300、同 600、同 DS300、同 DS600
[一 般 名]	インターフェロン アルファ (NAMALWA)
[申 請 者 名]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 11 月 7 日
[剤型・含量]	1 バイアル (1mL) 又は 1 シリンジ (1mL) 中にインターフェロン アルファ (NAMALWA) を 300 万国単位、又は 600 万国単位含む注射剤
[申 請 区 分]	1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 8 月 11 日

[販 売 名] スミフェロン 300、同 600、同 DS300、同 DS600
[一 般 名] インターフェロン アルファ (NAMALWA)
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 7 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、投与開始時に「セログループ 1 かつ HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」の患者で投与終了（中止）24 週後の HCV RNA 陰性化（以下、SVR : sustained virologic response）が得られた患者は認められなかったものの、本剤投与により SVR が得られた患者が認められたことから、「セログループ 1 かつ HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」を除く C 型代償性肝硬変患者で本剤の有効性は期待できると判断した。

安全性については、C 型慢性肝炎患者を対象とした市販後臨床試験で認められた有害事象プロファイルと比較したところ、国内第Ⅲ相臨床試験で認められた事象はほぼ同様であったが、C 型代償性肝硬変患者では全体に発現頻度が高い傾向が認められた。また、本剤 6MIU 連日投与期間である投与開始後 2 週目までに有害事象が多く発現するため、投与開始 2 週目までの有害事象の発現に特に注意する必要があると考え、また、C 型代償性肝硬変患者では血小板数や白血球数が投与開始前から低値である患者が多く認められるため、臨床検査値の推移には特に注意が必要であり、国内第Ⅲ相臨床試験で用いられた減量、休薬及び中止基準を遵守することが重要であると考えた。上記の点について注意喚起を行うことを前提とすれば、安全性に大きな問題はないと判断した。

以上の医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

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

（追加分のみ記載）

【用法・用量】

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。

通常、成人は 1 日 1 回 600 万国単位で投与を開始し、投与後 2 週間までは連日、その後 1 日 1 回 300 万～600 万国単位を週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により

適宜減量する。

(追加分のみ記載)

審査報告 (I)

平成 20 年 7 月 25 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	スミフェロン 300、同 600、同 DS300、同 DS600
〔一 般 名〕	インターフェロン アルファ (NAMALWA)
〔申 請 者 名〕	大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 11 月 7 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル (1mL) 又は 1 シリンジ (1mL) 中にインターフェロン アルファ (NAMALWA) を 300 万国単位、又は 600 万国単位含む注射剤
〔申請時効能・効果〕	C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (追加分のみ記載)
〔申請時用法・用量〕	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。 通常、成人は 1 日 1 回 600 万国単位で投与を開始し、投与後 2 週間までは連日、その後 1 日 1 回 300 万～600 万国単位を週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (追加分のみ記載)
〔特 記 事 項〕	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

C 型肝硬変は、C 型肝炎ウイルス（以下、HCV : hepatitis C virus）の感染により引き起こされる慢性肝疾患であり、慢性肝炎から徐々に肝線維化が進行し、肝硬変へと進展し、肝細胞癌を発症する。本邦において、Desmet 分類における線維化ステージ毎の年間発症率は F0/1 で 0.45%、F2 で 1.99%、F3 で 5.34%、肝硬変である F4 では 7.88%であった（Ann Intern Med 131: 174-181, 1999）。また、C 型肝硬変の予後を検討した報告において、287 例の代償性肝硬変患者のうち、5 年間の非代償性肝硬変への進展率は 15%（年率 3%）、5 年間の肝細胞癌の発現率は 28%（年率 5.6%）、5 年生存率は 88%であり、80 例の非代償性肝硬変のうち、5 年間の肝細胞癌の発現率は 60%（年率 12%）、2 年間の死亡率は 43%（年率 21.5%）であった（肝胆膵 50: 687-693, 2005）。このように C 型慢性肝疾患は不可逆的かつ進行性の病態を辿ることから、C 型慢性肝疾患に対しては、肝線維化の進展防止とともに、肝細胞癌の発生防止を目標とした治療が必要である。

C 型代償性肝硬変に対しては、原因となる HCV を陰性化するインターフェロン（以下、IFN : interferon）療法と肝臓の炎症を抑制する肝底護療法が行われている。本邦の C 型代償性肝硬変に対し HCV を陰性化することを効能・効果として取得している IFN 製剤は 2006 年 4 月に承認された IFN β 製剤のみである。

インターフェロン アルファ (NAMALWA)（以下、本剤）は、ヒトリンパ芽球細胞樹立継代細胞株であるナマルバ細胞にセンダイウイルスを感染させ、産生された天然型 IFN α 製剤であ

り、C型慢性肝炎に対しては1998年に「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」に係る効能・効果を取得している。申請者は、C型慢性肝炎とC型代償性肝硬変はHCV持続感染を原因とする連続した病態であり、明確な境界はないため、C型慢性肝炎に対してウイルス学的効果を有する本剤がC型代償性肝硬変に対しても有効であると考え、開発するに至った。

なお、本剤は、本邦において1987年1月に「腎癌」及び「多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されたのをはじめ、これまでに「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」、「ヘアリー細胞白血病」、「慢性骨髄性白血病」、「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNAが高い場合を除く）」、「亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制」及び「HTLV-I脊髄症（HAM）」の効能・効果について承認されている。また、海外においては、英国 Wellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）が、本剤と同じ細胞株により生産された IFN α の製剤である Wellferon について、世界 60 カ国以上で「C型慢性肝炎」等の効能・効果の承認を取得していたが、経営的な判断により 1999 年 8 月に事業からの撤退が決定されたため、現在は市販されていない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅲ相臨床試験（D0112009）が評価資料として提出された。

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 D0112009：5.3.5.1-01<20 年 月～20 年 月>）

「HCV セログループ 1 以外」又は「HCV セログループ 1 かつ HCV RNA 量が 4Meq/mL 未満又は 500KIU/mL 未満」の C 型代償性肝硬変患者*（目標症例数 90 例、1 群 30 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び推奨用法・用量を検討する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較臨床試験が国内 27 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 600 万国単位（以下、100 万国単位を MIU〈million international unit〉と表記）を 2 週間連日筋肉内投与後、① 本剤 3MIU、週 3 回 23 週間筋肉内投与（以下、3S 群）、② 本剤 3MIU、週 3 回 46 週間筋肉内投与（以下、3L 群）、又は、③ 本剤 6MIU、週

* ①又は②を満たす患者

① 登録前 3 年以内に肝生検又は腹腔鏡により肝硬変と診断

② 登録前 90 日以内の最新の検査値（同一検査日）による以下の判別式で 0 以上

γ -グロブリン（%） $\times 0.124$ + ヒアルロン酸（ng/mL） $\times 0.001$ + 性別（男性：1、女性：2） $\times (-0.413)$ + 血小板（ $10^4/\text{mm}^3$ ） $\times (-0.075)$ - 2.005

3 回 23 週間筋肉内投与（以下、6S 群）することとされ、表 1 のような血小板数及び白血球数による減量、休薬及び投与中止基準が設定された。

<表 1 血小板数及び白血球数による減量、休薬及び投与中止基準>

検査項目	目安となる検査基準	処置
血小板数 (/mm ³)	30,000 以上 50,000 未満	6MIU 投与時は 3MIU に減量 3MIU 投与時は連続 14 日間以内の休薬
	30,000 未満	投与中止
	1,500 未満	投与中止
白血球数 (/mm ³)	減量・休薬は治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜行う	

総組入れ症例 91 例（3S 群 31 例、3L 群 29 例及び 6S 群 31 例）のうち、組入れ基準不適格患者 1 例及び文書同意取得前に治験行為が行われた患者 1 例を除く 89 例（3S 群 31 例、3L 群 28 例及び 6S 群 30 例）が、Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、有効性解析対象集団及び安全性評価対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了（中止）24 週後の HCV RNA 陰性化（以下、SVR : sustained virologic response）率、投与終了（中止）時の ALT 正常化率、投与終了（中止）24 週後の ALT 正常化率、投与終了（中止）時の AST 正常化率及び投与終了（中止）24 週後の AST 正常化率を表 2 に、各評価項目の群間差を表 3 に示した。

<表 2 本剤の有効性>

有効性評価項目	3S 群	3L 群	6S 群
SVR 率 [95%信頼区間]	22.6% (7/31 例) [9.6%, 41.1%]	32.1% (9/28 例) [15.9%, 52.4%]	30.0% (9/30 例) [14.7%, 49.4%]
投与終了（中止）時の ALT 正常化率 ^{a), c)} [95%信頼区間]	52.2% (12/23 例) [30.6%, 73.2%]	45.0% (9/20 例) [23.1%, 68.5%]	60.9% (14/23 例) [38.5%, 80.3%]
投与終了（中止）24 週後の ALT 正常化率 ^{a), c)} [95%信頼区間]	30.4% (7/23 例) [13.2%, 52.9%]	35.0% (7/20 例) [15.4%, 59.2%]	43.5% (10/23 例) [23.2%, 65.5%]
投与終了（中止）時の AST 正常化率 ^{b), c)} [95%信頼区間]	40.0% (10/25 例) [21.1%, 61.3%]	42.3% (11/26 例) [23.4%, 63.1%]	51.9% (14/27 例) [31.9%, 71.3%]
投与終了（中止）24 週後の AST 正常化率 ^{b), c)} [95%信頼区間]	20.0% (5/25 例) [6.8%, 40.7%]	30.8% (8/26 例) [14.3%, 51.8%]	40.7% (11/27 例) [22.4%, 61.2%]

^{a)} 45IU/L 以下を正常とする

^{b)} 40 IU/L 以下を正常とする

^{c)} 投与前値が基準値の上限（ALT 45IU/L、AST 40IU/L）以下の被験者を解析対象とせず、また、欠測値は非正常化例として評価

<表 3 本剤の有効性の群間差>

有効性評価項目	3L 群-3S 群	6S 群-3S 群	6S 群-3L 群
SVR 率の群間差 [95%信頼区間]	9.6% [-13.2%, 32.3%]	7.4% [-14.6%, 29.5%]	-2.1% [-26.0%, 21.7%]
投与終了（中止）時の ALT 正常化率 ^{a)} の群間差 ^{c)} [95%信頼区間]	-7.2% [-37.0%, 22.7%]	8.7% [-19.8%, 37.2%]	15.9% [-13.7%, 45.4%]
投与終了（中止）24 週後の ALT 正常化率 ^{a)} の群間差 ^{c)} [95%信頼区間]	4.6% [-23.6%, 32.7%]	13.0% [-14.6%, 40.7%]	8.5% [-20.6%, 37.6%]
投与終了（中止）時の AST 正常化率 ^{b)} の群間差 ^{c)} [95%信頼区間]	2.3% [-24.7%, 29.3%]	11.9% [-15.1%, 38.8%]	9.5% [-17.2%, 36.3%]
投与終了（中止）24 週後の AST 正常化率 ^{b)} の群間差 ^{c)} [95%信頼区間]	10.8% [-12.9%, 34.4%]	20.7% [-3.5%, 45.0%]	10.0% [-15.7%, 35.6%]

^{a)} 45IU/L 以下を正常とする

^{b)} 40 IU/L 以下を正常とする

^{c)} 投与前値が基準値の上限（ALT 45IU/L、AST 40IU/L）以下の被験者を解析対象とせず、また、欠測値は非正常化例として評価

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 3S 群 100.0%（31/31 例）、3L 群 100.0%（28/28 例）及び 6S 群 100.0%（30/30 例）で認められた。いずれかの群で 15.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 4 及び表 5 のとおりであった。

<表4 いずれかの群で15.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	3S 群 (31 例)		3L 群 (28 例)		6S 群 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	31	100.0%	28	100.0%	30
発熱	96.8%	30	100.0%	28	100.0%	30
血小板数減少	87.1%	27	82.1%	23	93.3%	28
倦怠感	67.7%	21	85.7%	24	76.7%	23
白血球数減少	77.4%	24	78.6%	22	76.7%	23
関節痛	48.4%	15	57.1%	16	73.3%	22
ALT 増加	41.9%	13	32.1%	9	53.3%	16
好中球数減少	64.5%	20	64.3%	18	50.0%	15
AST 増加	41.9%	13	42.9%	12	46.7%	14
食欲不振	32.3%	10	57.1%	16	40.0%	12
頭痛	54.8%	17	60.7%	17	36.7%	11
背部痛	38.7%	12	32.1%	9	36.7%	11
鼻咽頭炎	32.3%	10	21.4%	6	36.7%	11
γ-GTP 増加	16.1%	5	10.7%	3	33.3%	10
悪寒	38.7%	12	25.0%	7	30.0%	9
不眠症	29.0%	9	35.7%	10	30.0%	9
筋痛	25.8%	8	28.6%	8	26.7%	8
そう痒症	12.9%	4	10.7%	3	26.7%	8
赤血球数減少	3.2%	1	17.9%	5	23.3%	7
浮動性めまい	12.9%	4	3.6%	1	20.0%	6
下痢	12.9%	4	17.9%	5	16.7%	5
悪心	12.9%	4	10.7%	3	16.7%	5
上腹部痛	9.7%	3	10.7%	3	16.7%	5
血中 ALP 増加	9.7%	3	25.0%	7	13.3%	4
ヘモグロビン減少	0.0%	0	17.9%	5	13.3%	4
胃不快感	19.4%	6	14.3%	4	10.0%	3
口内炎	0.0%	0	17.9%	5	10.0%	3
腹痛	6.5%	2	17.9%	5	6.7%	2
血中乳酸脱水素酵素増加	3.2%	1	17.9%	5	6.7%	2
食欲減退	16.1%	5	10.7%	3	6.7%	2
便秘	6.5%	2	17.9%	5	3.3%	1
抑うつ症状	0.0%	0	17.9%	5	0.0%	0

<表5 いずれかの群で15.0%以上に認められた副作用>

有害事象	3S 群 (31 例)		3L 群 (28 例)		6S 群 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	31	100.0%	28	100.0%	30
発熱	96.8%	30	100.0%	28	100.0%	30
血小板数減少	87.1%	27	78.6%	22	93.3%	28
倦怠感	67.7%	21	85.7%	24	76.7%	23
白血球数減少	77.4%	24	78.6%	22	76.7%	23
関節痛	48.4%	15	57.1%	16	73.3%	22
好中球数減少	64.5%	20	64.3%	18	50.0%	15
食欲不振	32.3%	10	57.1%	16	40.0%	12
頭痛	54.8%	17	60.7%	17	36.7%	11
ALT 増加	29.0%	9	32.1%	9	36.7%	11
背部痛	32.3%	10	32.1%	9	33.3%	10
γ-GTP 増加	9.7%	3	10.7%	3	33.3%	10
悪寒	38.7%	12	25.0%	7	30.0%	9
AST 増加	29.0%	9	42.9%	12	30.0%	9
不眠症	29.0%	9	35.7%	10	26.7%	8
筋痛	25.8%	8	28.6%	8	26.7%	8
赤血球数減少	3.2%	1	17.9%	5	23.3%	7
そう痒症	9.7%	3	10.7%	3	23.3%	7
浮動性めまい	9.7%	3	3.6%	1	20.0%	6
鼻咽頭炎	16.1%	5	10.7%	3	16.7%	5
下痢	6.5%	2	10.7%	3	16.7%	5
ヘモグロビン減少	0.0%	0	17.9%	5	13.3%	4
血中 ALP 増加	9.7%	3	21.4%	6	10.0%	3
口内炎	0.0%	0	17.9%	5	10.0%	3
胃不快感	16.1%	5	14.3%	4	10.0%	3
腹痛	6.5%	2	17.9%	5	6.7%	2
血中乳酸脱水素酵素増加	3.2%	1	17.9%	5	6.7%	2
便秘	6.5%	2	17.9%	5	3.3%	1
抑うつ症状	0.0%	0	17.9%	5	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は3S群 12.9% (4/31例)、3L群 21.4% (6/28例) 及び6S群 6.7% (2/30例) に認められ、3S群で「発熱・脾臓膿瘍・レンサ球菌性敗血症」、「ALT 増加・AST 増加」、「結腸腺腫」及び「脊椎圧迫骨折」が各1例に、3L群で「血小板数減少・点状出血・ALT 増加」、「胆汁うっ滞性黄疸・胆石症」、「静脈瘤破裂」、「頭位性眩暈」、「関節滲出液」及び「肝の悪性新生物」が各1例に、6S群で「胃静脈瘤・食道静脈瘤」及び「狭心症」が各1例に認められた。また、3S群の「脊椎圧迫骨折」、6S群の「胃静脈瘤・食道静脈瘤」及び「狭心症」は治験薬との因果関係が否定された。

(2) 国内第Ⅲ相臨床試験の追跡調査 (5.3.5.4-参 02<20 年 月~20 年 月 (現在継続中)
>) (参考資料)

国内第Ⅲ相臨床試験で同意の得られたC型代償性肝硬変患者を対象に、本剤投与終了(中止)24週後から5年後までの肝細胞癌の発現及び生存の確認を検討する目的で、追跡調査が実施されている。

国内第Ⅲ相臨床試験でFASの89例(3S群31例、3L群28例及び6S群30例)のうち、本剤投与開始以前から肝細胞癌が発現していた2例を除く87例(3S群29例、3L群28例及び6S群30例)が解析対象とされた。*試験開始約6年後で調査票を回収した被験者数を表6に示した。

<表6 調査期間別被験者数>

投与終了(中止)24週後から	3S群 (29例)	3L群 (28例)	6S群 (30例)	合計 (87例)
1年目	22例	17例	23例	62例
2年目	19例	17例	22例	58例
3年目	18例	12例	20例	50例
4年目	14例	7例	10例	31例
5年目	7例	2例	5例	14例

Kaplan-Meier法による投与群別の肝細胞癌非発現率及び非発癌生存率を表7に、肝細胞癌発現例数及び死亡例数を表8に示した。

<表7 Kaplan-Meier法による投与群別の肝細胞癌非発現率及び非発癌生存率>

	肝細胞癌非発現率 ^{a)}				非発癌生存率 ^{a)}			
	3S群	3L群	6S群	合計	3S群	3L群	6S群	合計
投与開始1年後	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
投与開始2年後	86.4%	95.2%	90.9%	90.4%	86.4%	95.2%	90.9%	90.4%
投与開始3年後	81.6%	89.3%	85.6%	85.1%	76.5%	89.3%	80.8%	81.4%
投与開始4年後	75.3%	89.3%	68.4%	76.9%	70.6%	89.3%	64.6%	73.6%
投与開始5年後	67.8%	53.6%	54.8%	59.4%	63.5%	53.6%	51.7%	56.8%

^{a)} Kaplan-Meier法により算出

<表8 投与群別の肝細胞癌発現例数及び死亡例数>

	肝細胞癌発現例数				死亡例数			
	3S群	3L群	6S群	合計	3S群	3L群	6S群	合計
投与開始1年後	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例
投与開始2年後	3例	1例	2例	6例	0例	0例	1例	1例
投与開始3年後	4例	2例	3例	9例	1例	0例	3例	4例
投与開始4年後	5例	2例	5例	12例	1例	0例	3例	4例
投与開始5年後	6例	4例	6例	16例	1例	0例	3例	4例

また、Kaplan-Meier法によるSVRの有無別の肝細胞癌非発現率及び非発癌生存率を表9に、肝細胞癌発現例数及び死亡例数を表10に示した。

<表9 Kaplan-Meier 法による SVR の有無別の肝細胞癌非発現率及び非発癌生存率>

	肝細胞癌非発現率 ^{a)}			非発癌生存率 ^{a)}		
	SVR 有	SVR 無	合計	SVR 有	SVR 無	合計
投与開始 1 年後	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
投与開始 2 年後	94.1%	89.0%	90.4%	94.1%	89.0%	90.4%
投与開始 3 年後	94.1%	81.7%	85.1%	94.1%	77.0%	81.4%
投与開始 4 年後	78.4%	75.2%	76.9%	78.4%	70.8%	73.6%
投与開始 5 年後	58.8%	59.1%	59.4%	58.8%	55.7%	56.8%

^{a)} Kaplan-Meier 法により算出

<表10 SVR の有無別の肝細胞癌発現例数及び死亡例数>

	肝細胞癌発現例数			死亡例数		
	SVR 有	SVR 無	合計	SVR 有	SVR 無	合計
投与開始 1 年後	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例
投与開始 2 年後	1 例	5 例	6 例	0 例	1 例	1 例
投与開始 3 年後	1 例	8 例	9 例	0 例	4 例	4 例
投与開始 4 年後	2 例	10 例	12 例	0 例	4 例	4 例
投与開始 5 年後	3 例	13 例	16 例	0 例	4 例	4 例

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 審査方針について

本申請に際し、本剤の用法・用量が異なる 3 群により構成される非盲検下の国内第Ⅲ相臨床試験 1 試験の成績が提出されている。C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性及び安全性における本剤の投与量及び投与期間の影響を検討することを目的として当該試験を立案、実施した経緯及びその理由について、申請者は以下のように説明している。

- ① C 型代償性肝硬変は C 型慢性肝炎からの連続病態であることから、C 型慢性肝炎に対する一般的用法・用量の範囲内で検討を行うこととした。
- ② IFN 単剤投与の場合、C 型慢性肝炎患者では「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者では HCV RNA の SVR 率が低いことが報告されていたため (J Gastroenterol Hepatol 15: E141-E151, 2000)、比較的高い HCV RNA 陰性化率が期待できるセログループ 2 の患者及びセログループ 1 かつ低ウイルス量 (1Meq/mL 未満又は 100KIU/mL 未満) の患者を主な対象とすることにした。ただし、本邦では「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者が半数を超えると考えられることから、可能な限り「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者を組み入れることを検討し、セログループ 1 の場合は HCV RNA 量として 4Meq/mL 又は 500KIU/mL を組入れの上限値として設定した。割付については、HCV セログループ、セログループが 1 の場合はウイルス量、及び IFN 治療歴のそれぞれのバランスをとることが望ましいと考え、これらを要因とした層化割付を行った。なお、「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者については、組入れ上限を 21 例に制限した。
- ③ C 型慢性肝炎の IFN 療法開始後 2 週時点における HCV RNA 陰性化は SVR と関連することが示唆されており (Am J Gastroenterol 93: 192-196, 1998; J Clin Gastroenterol 26: 193-199, 1998; J Gastroenterol Hepatol 12: 468-472, 1997; Eur J Gastroenterol Hepatol 9: 245-249, 1997)、IFN 療法開始後 2 週時点における HCV RNA 陰性化は IFN 製剤の投与量に依存すると考えられたため (医学と薬学 26: 393-398, 1991)、6MIU を連日 2 週間投与することとした。
- ④ C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する IFN の治療成績は、6 ヶ月投与よりも 12 ヶ月投与の方が優れていると報告されているため (Hepatology 26: 734-739, 1997; J

Hepatol 25: 833-841, 1996; Hepatology 22: 700-706, 1995) 、48 週間投与の検討を行うこととした。

- ⑤ 6MIU 連日 2 週間投与後の週 3 回投与期間において、C 型慢性肝炎患者の HCV RNA の SVR 率は本剤の投与量に依存しないという報告も認められたため (Liver 17: 88-92, 1997) 、もともと血小板数が低値である C 型代償性肝硬変患者の安全性面を考慮し、週 3 回投与期間では減量する投与方法も検討することとした。
- ⑥ 実施可能性を考慮して、国内第Ⅲ相臨床試験の目標症例数は各群 30 例で、うち、肝疾患に対する IFN 治療歴のある患者は各群 15 例以下と設定した。なお、C 型肝硬変患者に対する IFN 療法での SVR 率は 27%前後と報告されており (Hepatology Research 16: 124-138, 2000; Dig Dis Sci 45: 575-580, 2000; Liver 20: 271-280, 2000; Clin Ther 19: 1352-1367, 1997) 、各群 30 例の設定の場合、期待有効率を 27%としたときの 95%信頼区間の幅は 15.9%となり、また、各群間差の 95%信頼区間の幅は 22.5%となる。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験成績を評価するに際し、当該試験の取り扱いについて、以下のように考えている。

国内第Ⅲ相臨床試験立案時には、本邦において C 型代償性肝硬変に対するウイルス除去療法は存在しておらず、比較対象となる既存薬がなかったこと、また、C 型代償性肝硬変においては無治療でウイルスが陰性化することはほとんどないと考えられることから (J Hepatology 31: 394-399, 1999) 、対照群を設定せずに本剤群のみで臨床試験を実施したことについては差し支えないと考える。また、C 型代償性肝硬変を C 型慢性肝炎の連続病態と捉え、C 型慢性肝炎に対する用法・用量を参考に用法・用量群を設定したことについても理解可能である。しかし、以下の問題点があると考えている。

- ① 臨床推奨用法・用量の決定を目的とした症例数設計が行われていなかったこと

C 型代償性肝硬変患者に対する推奨用法・用量を決定するための検証的試験であるにもかかわらず、必要症例数は実施可能性のみに基づいて設定されていた。

- ② 臨床推奨用法・用量の決定が困難な試験成績であったこと

各群の投与開始前 HCV RNA 量が異なっていたため ($p=0.045$ 、Kruskal-Wallis 検定)、各群の SVR 率を比較して、本剤の推奨用法・用量を決定することが困難であった。

- ③ セログループ 1 かつ高ウイルス量 (500KIU/mL 以上) の患者に対する成績がほとんどないこと

申請効能・効果には総てのウイルスタイプ及びウイルス量の患者が含まれているが、「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者については、組入れ時に 500KIU/mL 以上の患者は有効性が期待できないため除外されていた。結果的に投与開始前に「セログループ 1 かつ 500KIU/mL 以上の高ウイルス量」であった患者も認められたが (「(2) 有効性について ② 患者背景による有効性について」の項 表 12 参照)、これらの患者に対する有効性及び安全性のデータがほとんど得られていない。本邦では、難治例である「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者が半数以上を占めるとされているが、試験の対象患者は高ウイルス量としては 500KIU/mL 未満に限られ、かつ全体の 1/4 程度しか組み込まれておらず、試験成績の

臨床現場への一般化が困難と考えられる。

以下の審査の概要において、機構は、国内第Ⅲ相臨床試験の有効性及び安全性の評価を行った後、以上の３点を本申請における重要な問題点と考え、用法・用量及び効能・効果の項でそれぞれ検討を行った。

(2) 有効性について

① 主要評価項目について

国内第Ⅲ相臨床試験では主要評価項目として SVR 率、投与終了（中止）時の ALT 正常化率、投与終了（中止）24 週後の ALT 正常化率、投与終了（中止）時の AST 正常化率及び投与終了（中止）24 週後の AST 正常化率が設定されていた。

申請者は、米国肝臓病学会（AASLD：American Association for the Study of Liver Diseases）の診療ガイドライン（Hepatology 39: 1147-1171, 2004）や「アジア太平洋地域における B 型肝炎、C 型肝炎の予防と治療に関するコンセンサスとしての報告」（J Gastroenterol Hepatol 15: 825-841, 2000）を参考に、現時点において C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の中で最も重要な評価指標は SVR であり、ALT 及び AST の正常化については本剤投与により HCV が陰性化した場合に肝機能の改善を確認する目的で設定したものであると説明した。

主要評価項目について、機構は、以下のように考える。

C 型慢性肝炎と比較して病態の進行した C 型代償性肝硬変においては、線維化進展の抑制、非代償性への移行の回避、肝細胞癌の発症抑制が本来の治療目的である。SVR は C 型慢性肝炎では治療効果の指標として重要視されているが、C 型代償性肝硬変において SVR が非代償性肝硬変又は肝細胞癌への進展抑制の代替指標となるかどうかについては明確な根拠は示されていない。しかし、SVR は慢性炎症の原因である HCV 排除の指標であること、HCV の排除が非代償性肝硬変や肝細胞癌への進展リスク減少に関連しており SVR は治療目標となるとされていること（J Hepatology 42: S65-S74, 2005）、現時点では肝硬変の患者においても SVR は現実的な代替指標とされていることから（Hepatology 36: S185-S194, 2002）、SVR を指標として本剤の有効性を評価することは可能と考える。

ALT 及び AST については、肝内の炎症（肝細胞破壊）によって血中に放出される逸脱酵素で、肝臓の炎症の程度を表す指標であることから、HCV RNA が持続陰性化することで炎症が抑制され、その結果肝逸脱酵素が正常化することは意味のあることと考える。しかし、HCV RNA が陽性の場合には、ALT を持続正常化することで肝細胞癌発生リスクを低下させることが示唆されたとする報告もあるが（Ann Intern Med 131: 174-181, 1999; Hepatology 29: 1124-1130, 1999）、その一方で、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行っても SVR が得られなかった C 型代償性肝硬変患者を含む C 型慢性肝炎患者に対し、長期間のペグインターフェロン少量投与療法を行ったところ、ALT 及び HCV RNA は有意に低下したものの臨床的アウトカム（「死亡、肝硬変、非代償化及び線維化の進展」の複合評価項目）は改善しなかったことも報告されているため（Hepatology 46: 290A, 2007）、現時点で ALT の改善

効果だけをもって本剤の有効性を主張することは時期尚早であり、肝細胞癌発生抑制効果の有無に関しては長期的に観察して確認することが必要であると考え。

なお、本剤による治療効果について、最終的には、現在継続中の肝細胞癌及び生存率に関する追跡調査結果についても確認する必要があると考える（「＜提出された資料の概略＞（2）国内第Ⅲ相臨床試験の追跡調査」の項参照）

② 患者背景による有効性について

国内第Ⅲ相臨床試験の SVR 率、並びにセログループ、HCV RNA 量及び IFN 治療歴別に部分集団解析したものを表 11 に示す。

＜表 11 国内第Ⅲ相臨床試験における部分集団毎の SVR 率＞

	3S 群 (31 例)		3L 群 (28 例)		6S 群 (30 例)		全体 (89 例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
全体	22.6% [9.6%, 41.1%]	7/31 例	32.1% [15.9%, 52.4%]	9/28 例	30.0% [14.7%, 49.4%]	9/30 例	28.1% [19.1%, 38.6%]	25/89 例
セログループ 1	9.1% [0.2%, 41.3%]	1/11 例	20.0% [2.5%, 55.6%]	2/10 例	45.5% [16.7%, 76.6%]	5/11 例	25.0% [11.5%, 43.4%]	8/32 例
	低ウイルス量 ^{a)}	0/0 例	50.0% [1.3%, 98.7%]	1/2 例	100.0% [29.2%, 100.0%]	3/3 例	80.0% [28.4%, 99.5%]	4/5 例
	高ウイルス量 ^{a)}	9.1% [0.2%, 41.3%]	1/11 例	12.5% [0.3%, 52.7%]	1/8 例	25.0% [3.2%, 65.1%]	2/8 例	14.8% [4.2%, 33.7%]
セログループ 2	30.0% [11.9%, 54.3%]	6/20 例	38.9% [17.3%, 64.3%]	7/18 例	21.1% [6.1%, 45.6%]	4/19 例	29.8% [18.4%, 43.4%]	17/57 例
	低ウイルス量 ^{a)}	83.3% [35.9%, 99.6%]	5/6 例	66.7% [22.3%, 95.7%]	4/6 例	50.0% [6.8%, 93.2%]	2/4 例	68.8% [41.3%, 89.0%]
	高ウイルス量 ^{a)}	7.1% [0.2%, 33.9%]	1/14 例	25.0% [5.5%, 57.2%]	3/12 例	13.3% [1.7%, 40.5%]	2/15 例	14.6% [5.6%, 29.2%]
IFN 製剤治療歴	無	27.8% [9.7%, 53.5%]	5/18 例	38.9% [17.3%, 64.3%]	7/18 例	31.3% [11.0%, 58.7%]	5/16 例	32.7% [20.3%, 47.1%]
	有	15.4% [1.9%, 45.4%]	2/13 例	20.0% [2.5%, 55.6%]	2/10 例	28.6% [8.4%, 58.1%]	4/14 例	21.6% [9.8%, 38.2%]

陰性化率 [95%信頼区間]

^{a)} 投与開始前にアンプリコアモニター法により測定した値：低ウイルス量 100KIU/mL 未満、高ウイルス量 100KIU/mL 以上

さらに、セログループ 1 の患者を投与開始前のウイルス量で更に細かく層別したときの SVR 率を表 12 に示す。セログループ 1 の患者のうち、登録時の HCV RNA 量測定では 4Meq/mL 未満又は 500KIU/mL 未満であったものの投与開始前の HCV RNA 量測定では 500KIU/mL 以上であった患者は 9 例存在していた。

＜表 12 セログループ 1 の患者における SVR 率＞

	3S 群 (11 例)		3L 群 (10 例)		6S 群 (11 例)		全体 (32 例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
セログループ 1	9.1% [0.2%, 41.3%]	1/11 例	20.0% [2.5%, 55.6%]	2/10 例	45.5% [16.7%, 76.6%]	5/11 例	25.0% [11.5%, 43.4%]	8/32 例
<100KIU/mL ^{a)}	—	0/0 例	50.0% [1.3%, 98.7%]	1/2 例	100.0% [29.2%, 100.0%]	3/3 例	80.0% [28.4%, 99.5%]	4/5 例
100 ≤ <500KIU/mL ^{a)}	14.3% [0.4%, 57.9%]	1/7 例	14.3% [0.4%, 57.9%]	1/7 例	50.0% [6.8%, 93.2%]	2/4 例	22.2% [6.4%, 47.6%]	4/18 例
500 ≤ <850KIU/mL ^{a)}	0.0% [0.0%, 70.8%]	0/3 例	0.0% [0.0%, 97.5%]	0/1 例	0.0% [0.0%, 70.8%]	0/3 例	0.0% [0.0%, 41.0%]	0/7 例
≥850KIU/mL ^{a)}	0.0% [0.0%, 97.5%]	0/1 例	—	0/0 例	0.0% [0.0%, 97.5%]	0/1 例	0.0% [0.0%, 84.2%]	0/2 例

陰性化率 [95%信頼区間]

^{a)} 投与開始前にアンプリコアモニター法により測定した値

表 11 より、3S、3L 及び 6S 群のいずれにおいても SVR が認められた患者が一定割合以上存在した。また、セログループ、ウイルス量及び IFN 治療歴で層別したときに、症例数が少なく比較は困難であるが、一般に難治とされる高ウイルス量及び IFN 治療歴のある患者では未治療の低ウイルス量患者と比較して SVR 率が低い傾向が認められた。また、表 12 より、投与開始時に「セログループ 1 かつ HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」の患者では、SVR が得られた患者は認められなかった。

以上より、本剤投与により SVR が得られた患者がいること、また、現在ウイルス血症に対する治療薬のない「セログループ 1 かつ高ウイルス量」患者についても、その中で限られたウイルス量領域（100KIU/mL 以上、500KIU/mL 未満）の患者ではあるが、有効性が得られた患者も存在することは確認した。

(3) 安全性について

① 本剤の安全性について

i) 有害事象の発現時期について

国内第Ⅲ相臨床試験の 3S 群、3L 群及び 6S 群を併合し、全試験期間で 15.0%以上に認められた有害事象の発現時期を表 13 に示した。ほとんどの事象が投与開始 2 週以内の本剤 6MIU 連日投与期間内に発現し、間歇投与期間に移行してから新たに発現した事象は少なかった。また、投与終了後の観察期間初期に ALT 増加及び AST 増加が認められた。

＜表 13 国内第Ⅲ相臨床試験において全試験期間で 15.0%以上に認められた有害事象の発現時期＞

有害事象	投与期間											
	≤2 週 (89 例)		3 ≤ 4 週 (86 例)		5 ≤ 12 週 (86 例)		13 ≤ 25 週 (86 例)		26 ≤ 36 週 (27 例)		37 ≤ 50 週 (23 例)	
有害事象	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	89	47.7%	41	74.4%	64	79.1%	68	55.6%	15	56.5%	13
発熱	98.9%	88	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血小板数減少	84.3%	75	0.0%	0	2.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
白血球数減少	77.5%	69	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
倦怠感	69.7%	62	2.3%	2	1.2%	1	2.3%	2	0.0%	0	0.0%	0
好中球数減少	58.4%	52	0.0%	0	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
関節痛	52.8%	47	0.0%	0	4.7%	4	2.3%	2	0.0%	0	0.0%	0
頭痛	43.8%	39	3.5%	3	1.2%	1	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0
食欲不振	38.2%	34	1.2%	1	2.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
悪寒	30.3%	27	0.0%	0	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
不眠症	28.1%	25	1.2%	1	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
背部痛	24.7%	22	2.3%	2	2.3%	2	4.7%	4	0.0%	0	4.3%	1
筋痛	24.7%	22	0.0%	0	1.2%	1	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0
AST 増加	11.2%	10	1.2%	1	3.5%	3	3.5%	3	3.7%	1	0.0%	0
ALT 増加	7.9%	7	1.2%	1	3.5%	3	3.5%	3	3.7%	1	0.0%	0
鼻咽頭炎	6.7%	6	2.3%	2	7.0%	6	5.8%	5	0.0%	0	4.3%	1
そう痒症	5.6%	5	0.0%	0	3.5%	3	7.0%	6	0.0%	0	0.0%	0
下痢	4.5%	4	4.7%	4	4.7%	4	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0
γ-GTP 増加	4.5%	4	1.2%	1	2.3%	2	4.7%	4	0.0%	0	0.0%	0
血中 ALP 増加	1.1%	1	4.7%	4	3.5%	3	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0

有害事象	観察期間			
	1 ≤ ≤24 週 (80 例)		25 ≤ 週 (66 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	80.0%	64	9.1%	6
発熱	0.0%	0	0.0%	0
血小板数減少	1.3%	1	0.0%	0
白血球数減少	0.0%	0	0.0%	0
倦怠感	1.3%	1	0.0%	0
好中球数減少	0.0%	0	0.0%	0
関節痛	0.0%	0	0.0%	0
頭痛	1.3%	1	0.0%	0
食欲不振	1.3%	1	0.0%	0
悪寒	0.0%	0	0.0%	0
不眠症	1.3%	1	0.0%	0
背部痛	1.3%	1	0.0%	0
筋痛	0.0%	0	0.0%	0
AST 増加	26.3%	21	0.0%	0
ALT 増加	27.5%	22	1.5%	1
鼻咽頭炎	8.8%	7	0.0%	0
そう痒症	0.0%	0	1.5%	1
下痢	1.3%	1	0.0%	0
γ-GTP 増加	8.8%	7	0.0%	0
血中 ALP 増加	6.3%	5	0.0%	0

ii) 連日投与後の投与量について

3S 群と 3L 群は投与開始 25 週まで同一の用法・用量であるため、3S 群と 3L 群を併合し、3S+3L 併合群と 6S 群のいずれかにおいて全試験期間で 15.0%以上に認められた有害事象のうち投与開始後 3 週目から 25 週目までに発現した有害事象を表 14 に示した。いずれの群も投与開始後 3 週以降に新たに認められた有害事象の発現頻度は低く、3MIU と 6MIU 投与時の発現頻度に大きな差は認められないと考える。

<表 14 国内第Ⅲ相臨床試験の 3S+3L 併合群及び 6S 群のいずれかにおいて全試験期間で 15.0%以上に認められた有害事象の発現時期>

有害事象	3S+3L 併合群 (59 例)						6S 群 (30 例)					
	3 ≤ ≤4 週 (56 例)		5 ≤ ≤12 週 (56 例)		13 ≤ ≤25 週 (56 例)		3 ≤ ≤4 週 (30 例)		5 ≤ ≤12 週 (30 例)		13 ≤ ≤25 週 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	50.0%	28	67.9%	38	82.1%	46	43.3%	13	86.7%	26	73.3%	22
発熱	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血小板数減少	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	0.0%	0
倦怠感	1.8%	1	0.0%	0	1.8%	1	3.3%	1	3.3%	1	3.3%	1
白血球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
関節痛	0.0%	0	3.6%	2	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	6.7%	2
ALT 増加	0.0%	0	1.8%	1	3.6%	2	3.3%	1	6.7%	2	3.3%	1
好中球数減少	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
AST 増加	0.0%	0	3.6%	2	3.6%	2	3.3%	1	3.3%	1	3.3%	1
食欲不振	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	3.3%	1	3.3%	1	0.0%	0
頭痛	3.6%	2	1.8%	1	1.8%	1	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0
背部痛	1.8%	1	1.8%	1	5.4%	3	3.3%	1	3.3%	1	3.3%	1
鼻咽頭炎	3.6%	2	5.4%	3	7.1%	4	0.0%	0	10.0%	3	3.3%	1
γ-GTP 増加	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	13.3%	4
悪寒	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	0.0%	0
不眠症	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	0.0%	0
筋痛	0.0%	0	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
そう痒症	0.0%	0	1.8%	1	3.6%	2	0.0%	0	6.7%	2	13.3%	4
赤血球数減少	0.0%	0	5.4%	3	1.8%	1	0.0%	0	10.0%	3	0.0%	0
浮動性めまい	0.0%	0	0.0%	0	1.8%	1	3.3%	1	0.0%	0	10.0%	3
下痢	3.6%	2	5.4%	3	0.0%	0	6.7%	2	3.3%	1	3.3%	1
悪心	0.0%	0	0.0%	0	1.8%	1	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0
上腹部痛	0.0%	0	3.6%	2	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	3.3%	1
血中 ALP 増加	5.4%	3	1.8%	1	1.8%	1	3.3%	1	6.7%	2	0.0%	0
胃不快感	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0

iii) 投与期間について

3S+3L 併合群において全試験期間で 15.0%以上に認められた有害事象の発現時期を表 15 に示した。投与開始後 26 週以降に新たに発現した有害事象は特段認められなかった。

<表 15 国内第Ⅲ相臨床試験の 3S+3L 併合群において 15.0%以上に認められた有害事象の発現時期>

	≤2 週 (59 例)		3 ≤ ≤4 週 (56 例)		5 ≤ 12 週 (56 例)		13 ≤ ≤25 週 (56 例)		26 ≤ ≤36 週 (25 例)		37 ≤ ≤50 週 (23 例)	
有害事象	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	59	50.0%	28	67.9%	38	82.1%	46	60.0%	15	56.5%	13
発熱	98.3%	58	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血小板数減少	81.4%	48	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
白血球数減少	78.0%	46	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
倦怠感	71.2%	42	1.8%	1	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
好中球数減少	62.7%	37	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
頭痛	50.8%	30	3.6%	2	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
関節痛	49.2%	29	0.0%	0	3.6%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
食欲不振	40.7%	24	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
AST 増加	10.2%	6	0.0%	0	3.6%	2	3.6%	2	4.0%	1	0.0%	0
悪寒	32.2%	19	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
ALT 増加	8.5%	5	0.0%	0	1.8%	1	3.6%	2	4.0%	1	0.0%	0
背部痛	25.4%	15	1.8%	1	1.8%	1	5.4%	3	0.0%	0	4.3%	1
不眠症	30.5%	18	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
鼻咽頭炎	5.1%	3	3.6%	2	5.4%	3	7.1%	4	0.0%	0	4.3%	1
筋痛	23.7%	14	0.0%	0	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
胃不快感	13.6%	8	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血中 ALP 増加	1.7%	1	5.4%	3	1.8%	1	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
下痢	5.1%	3	3.6%	2	5.4%	3	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

iv) 有害事象による減量、休薬及び投与中止例について

本剤投与期間中に有害事象を発現し、減量・休薬又は投与中止となった症例数を表 16 に示した。

<表 16 有害事象による減量・休薬又は投与中止症例数>

	3S 群 (31 例)		3L (28 例)		6S (30 例)		全体 (89 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
減量のみ	16.1%	5	3.6%	1	10.0%	3	10.1%	9
休薬のみ	3.2%	1	14.3%	4	20.0%	6	12.4%	11
減量及び休薬	12.9%	4	17.9%	5	6.7%	2	12.4%	11
投与中止 ^{a)}	0.0%	0	14.3%	4	3.3%	1	5.6%	5
減量、休薬、中止なし	67.7%	21	50.0%	14	60.0%	18	59.6%	53

^{a)} 「減量」又は「休薬」後に投与中止とした患者は「投与中止」のみにカウントした

全体で約 40%の患者において減量・休薬又は投与中止の処置が執られていた。減量処置を必要とした主な有害事象は「血小板数減少」20.2% (18/89 例) 及び「白血球数減少」4.5% (4/89 例) であった (「③ 減量、休薬及び投与中止基準について」の項参照)。有害事象による投与中止例は 3L 群 4 例及び 6S 群 1 例であり、投与中止を必要とした有害事象は 3L 群に認められた「抑うつ症状」2 例、「冷感」、「疼痛」、「静脈瘤破裂」及び「胆石症」各 1 例、6S 群で「抑うつ気分」1 例であった。多くの患者は、減量・休薬により投与を継続することが可能であった。

以上、i) ～iv) より、機構は、連日投与期である投与開始後 2 週目までは、有害事象の発現に特に注意が必要であると考えるが、添付文書 (案) において、投与開始から 2 週間は入院による管理が望ましいと記載されており、適切に注意喚起されていると考える。また、国内第Ⅲ相臨床試験で高頻度に認められた血小板数や白血球数の減少については、国内第Ⅲ相臨床試験における検査頻度並びに減量・休薬及び投与中止基準に準じ、臨床検査値を確認しながら、適宜、減量等を行うことで差し支えないと考える (「③ 減量、休薬及び投与中

止基準について」の項参照）。

② C型代償性肝硬変患者とC型慢性肝炎患者における本剤の安全性の差異について

申請者は、C型慢性肝炎患者を対象に実施した本剤の市販後臨床試験[†]（試験番号 L14P41：5.3.5.4-参 01）（以下、市販後臨床試験）成績を利用して、C型慢性肝炎患者とC型代償性肝硬変患者における本剤の安全性の差異について、以下のように説明した。

i) 国内第Ⅲ相臨床試験で認められた有害事象について

国内第Ⅲ相臨床試験の3S群、3L群及び6S群を併合し、15.0%以上に認められた有害事象について、C型慢性肝炎患者を対象とした市販後臨床試験との比較を表17に示した。C型代償性肝硬変患者において15.0%以上に認められた有害事象は総てC型慢性肝炎患者でも認められていたが、C型代償性肝硬変患者では有害事象の発現頻度が全体的に高い傾向が認められた。その原因としては、病態、年齢（C型代償性肝硬変59±8歳、C型慢性肝炎46±11歳、〈以上、平均値±標準偏差〉）、合併症（C型代償性肝硬変88.8%〈79/89例〉、C型慢性肝炎49.5%〈53/107例〉、〈以上、合併症有りの割合〉）等の患者背景の違いが関連する可能性も考えられた。

<表17 国内第Ⅲ相臨床試験で15.0%以上に認められた有害事象と市販後臨床試験で認められた有害事象の比較>

有害事象	第Ⅲ相臨床試験 (C型代償性肝硬変) (89例)		市販後臨床試験 ^{*)} (C型慢性肝炎) (107例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	89	99.1%	106
発熱	98.9%	88	74.8%	80 (発熱)
			1.9%	2 (微熱)
血小板数減少	87.6%	78	43.0%	46
白血球数減少	77.5%	69	61.7%	66
倦怠感	76.4%	68	48.6%	52 (倦怠 (感))
			6.5%	7 (全身倦怠 (感))
好中球数減少	59.6%	53	34.7%	35
関節痛	59.6%	53	28.0%	30
頭痛	50.6%	45	40.2%	43 (頭痛)
			11.2%	12 (頭重 (感))
AST増加	43.8%	39	8.4%	9
食欲不振	42.7%	38	21.5%	23
ALT増加	42.7%	38	10.3%	11
背部痛	36.0%	32	9.3%	10 (背 (部) 痛)
			9.3%	10 (腰痛)
不眠症	31.5%	28	21.5%	23
悪寒	31.5%	28	5.6%	6
鼻咽頭炎	30.3%	27	12.1%	13
筋痛	27.0%	24	12.1%	13
γ-GTP増加	20.2%	18	1.9%	2
そう痒症	16.9%	15	6.5%	7 (そう痒感)
			3.7%	4 (皮膚そう痒感)
			0.9%	1 (そう痒 (症))
			0.9%	1 (かゆみ)
下痢	15.7%	14	16.8%	18
血中ALP増加	15.7%	14	3.8%	4

^{*)} 市販後臨床試験の有害事象用語を表17における有害事象用語へ読み替える際に、複数の有害事象用語が表17における同一の用語に読み替えられた場合には、括弧内に読み替え前の有害事象用語（医薬品副作用用語集（厚生省薬務局安全課監修、1996年版））を示した。

[†] 本剤3MIU、6MIU又は9MIUが2週間週6回、3週目以降は週3回、22週間筋肉内投与することとされた。HCV RNA量が1Meq/mL未満は3MIUをHCV RNA量が1Meq/mL以上は6MIU又は9MIU投与することとされた。

ii) 死亡及び重篤な有害事象について

国内第Ⅲ相臨床試験及び市販後臨床試験において死亡例は認められていない。しかし、公表論文において、C 型代償性肝硬変に対して本剤を試験的に投与した成績として、C 型肝硬変患者で本剤投与開始 3 ヶ月後に肝不全による死亡 1 例が報告されている（Liver 20: 271-280, 2000）。

重篤な有害事象は、国内第Ⅲ相臨床試験で 13.5%（12/89 例）及び市販後臨床試験で 8.4%（9/107 例）に認められたが、特定の有害事象が高頻度で発現することはなかった。

iii) 白血球数減少及び血小板数減少について

C 型代償性肝硬変患者は、一般的に白血球数及び血小板数が低値であり、本剤は白血球数及び血小板数を低下させるため、特に注意が必要と考える。白血球数及び血小板数の推移について、国内第Ⅲ相臨床試験の 6S 群と市販後臨床試験の 6MIU 群で比較した。

国内第Ⅲ相臨床試験及び市販後臨床試験の白血球数及び血小板数の推移を表 18 に示したが、市販後臨床試験よりも国内第Ⅲ相臨床試験では白血球数及び血小板数が投与開始前から低値であり、最低値もより低値であったものの、投与終了後には速やかに回復していた。

<表 18 国内第Ⅲ相臨床試験及び市販後臨床試験の白血球数及び血小板数の推移>

		白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		
		投与開始前	最低値	投与終了後 4 週目	投与開始前	最低値	投与終了後 4 週目
国内第Ⅲ相試験 (C 型代償性肝硬変患者)	例数	30	30	26	30	30	26
	平均値 $\pm$ 標準偏差	4.0 $\pm$ 1.4	3.1 $\pm$ 1.2 (10 日後)	4.3 $\pm$ 1.8	9.4 $\pm$ 2.8	6.5 $\pm$ 2.4 (6 日後)	10.4 $\pm$ 3.6
市販後臨床試験 (C 型慢性肝炎患者)	例数	39	39	33	39	39	33
	平均値 $\pm$ 標準偏差	5.2 $\pm$ 1.3	3.8 $\pm$ 1.0 (2 週後)	5.5 $\pm$ 1.6	16.6 $\pm$ 4.0	12.1 $\pm$ 3.8 (2 週後)	17.6 $\pm$ 5.0

以上を踏まえ、血小板数や白血球数の減少については、投与期間中は第Ⅲ相臨床試験で行われた血液学的検査頻度で検査を実施しながら、国内第Ⅲ相臨床試験で設定された基準に従い、減量、休薬及び投与中止を行うよう、添付文書において注意喚起することとした。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験において C 型代償性肝硬変患者に認められた有害事象は、C 型慢性肝炎患者を対象とした市販後臨床試験において認められる有害事象プロファイルと特段の差異はないことを確認した。また、アドパフェロン皮下注 1200 他の「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」に係る効能・効果についての承認申請時に実施された第Ⅲ相比較試験において本剤が対照薬として使用されており、当該試験における本剤（9MIU 2 週間連日、その後 22 週間は週 3 回投与）の有害事象は、国内第Ⅲ相臨床試験と同様の傾向であることを確認した（アドパフェロン原液他 申請資料〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g011005/80012600_21300AMZ00760_270_1.pdf〉〈平成 20 年 6 月現在〉）。しかし、C 型代償性肝硬変患者では、投与前から血小板数や白血球数が低値を示す患者が多く認められるため、臨床検査値の推移には特に注意が必要であり、減量、休薬及び中止基準を厳格に遵守することが重要であると考ええる。

③ 減量、休薬及び投与中止基準について

国内第Ⅲ相臨床試験では、表 1 のような血小板数及び白血球数による減量、休薬及び投与中止基準が設定されていた。血小板数及び白血球数の減少により減量、休薬及び投与中止に至った患者の割合を表 19 に示すが、血小板数減少や白血球数減少により投与中止に至った症例は認められていない。

＜表 19 国内第Ⅲ相臨床試験における血小板数減少及び白血球数の減少により減量、休薬及び投与中止に至った患者の割合＞

		3S 群 (31 例)		3L 群 (28 例)		6S 群 (30 例)		全体 (89 例)	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
減量	血小板数減少	22.6%	7	21.4%	6	16.7%	5	20.2%	18
	白血球数減少	6.5%	2	7.1%	2	0.0%	0	4.5%	4
休薬	血小板数減少	9.7%	3	14.3%	4	16.7%	5	13.5%	12
	白血球数減少	3.2%	1	3.6%	1	6.7%	2	4.5%	4
投与中止	血小板数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	白血球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

また、国内第Ⅲ相臨床試験で認められた血小板数減少及び白血球数減少の有害事象の重症度を表 20 に示した。高度の血小板数減少や白血球数減少の有害事象は認められていない。

＜表 20 国内第Ⅲ相臨床試験における血小板数減少及び白血球数減少の重症度＞

		3S 群 (31 例)		3L 群 (28 例)		6S 群 (30 例)		全体 (89 例)	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
血小板数減少	軽度	61.3%	19	57.1%	16	66.7%	20	61.8%	55
	中等度	25.8%	8	25.0%	7	26.7%	8	25.8%	23
	高度	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	合計	87.1%	27	82.1%	23	93.3%	28	87.6%	78
白血球数減少	軽度	71.0%	22	71.4%	20	70.0%	21	70.8%	63
	中等度	6.5%	2	7.1%	2	6.7%	2	6.7%	6
	高度	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	合計	77.4%	24	78.6%	22	76.7%	23	77.5%	69

* 同一被験者で同一事象が異なる重症度で複数報告された場合は最も重い重症度を採用

なお、3L 群において、重篤な有害事象として血小板数減少が 1 例に認められたが、減量及び休薬することにより回復している。

申請者は、以上の結果より、投与期間中は国内第Ⅲ相臨床試験で行われた血液学的検査頻度[‡]で臨床検査値を確認しながら、減量・休薬基準に従って減量、休薬及び投与中止を行うこと、本剤投与初期から血小板数減少及び白血球数減少が認められるため投与開始から 2 週間は入院期間とすることにより、安全に投与可能であると説明し、添付文書（案）の【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意の項において注意喚起している。

機構は、以下のように考える。

一般的に C 型慢性肝炎患者に比べ C 型代償性肝硬変患者では白血球数及び血小板数が低下しているが、IFN 製剤の有害事象として白血球数及び血小板数減少は消化器専門医で広く知られているため、検査値の推移に十分な注意が必要であることは認識されていると考える。

[‡] 第Ⅲ相臨床試験では、投与開始前、投与後 2 日目、6 日目、10 日目、2 週目、4 週目、以降は原則 4 週間隔で血液学的検査が実施された

したがって、少なくとも国内第Ⅲ相臨床試験で行われた血液学的検査頻度で臨床検査値を確認しながら、設定された減量、休薬及び中止基準での減量、休薬及び投与中止を遵守することで、代償性肝硬変患者に対し本剤を投与することには大きな問題はないと考える。

(4) 臨床推奨用法・用量について

① 申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、申請時用法・用量を定めた根拠について、以下のように説明している。

i) 開始投与量について

C型慢性肝炎患者における報告を参考に、国内第Ⅲ相臨床試験では6MIUを連日2週間投与することとした。その結果、いずれの投与群においても、多くの患者で最初のHCV RNA陰性化は投与2週目までに認められ(3S群13例、3L群13例及び6S群10例)、このうちSVRが得られた患者は3S群53.8%(7/13例)、3L群61.5%(8/13例)及び6S群80.0%(8/10例)であった。したがって、C型代償性肝硬変患者でも本剤投与開始2週時点における血中HCV RNA陰性化はSVRと関連することが示唆され、6MIUを2週間連日投与することは適当であると考えた。また、C型慢性肝炎患者に対し、IFN α (本剤及びIFN α -2b)6MIUをそれぞれ2週、4週及び8週間連日投与し、その後総投与量がほぼ同じになるように6MIUを週3回投与した臨床試験において、群間で有効性に大きな差は認められなかったこと(日消誌 92: 56-61, 1995)、国内第Ⅲ相臨床試験における血小板数の減少は投与6~10日で最低値を示したことを勘案すると、連日投与期間は2週間とすることが妥当と考える。

ii) 連日投与後の用法・用量について

連日投与後の投与量について、国内第Ⅲ相臨床試験において、投与開始後早期にHCV RNA陰性化が認められた患者におけるHCV RNAの陰性化状態を維持するためには、投与開始前に低ウイルス量の患者では本剤の投与量の影響は受けなかったが、投与開始前に高ウイルス量の患者では3MIU投与よりも6MIU投与が必要である可能性が示唆された。安全性については、国内第Ⅲ相臨床試験の3S群及び3L群の併合群と6S群を比較したところ、重篤な有害事象やその他の重要な有害事象の発現割合に大きな差は認められなかったが、C型慢性肝炎患者を対象とした市販後臨床試験(5.3.5.4-参01)における臨床検査値の推移より、本剤の白血球数減少作用や血小板数減少作用は6MIUの方が強く現れると考えられる。以上から、2週間連日投与中に白血球数や血小板数が大きく減少が認められた患者や、高齢者、合併症などにより6MIUの投与が安全性の観点から適切と判断出来ない場合は3MIUを選択する必要があると考える。

一方、連日投与後の投与期間について、3S群と3L群のSVR率は3S群22.6%(7/31例)及び3L群32.1%(9/28例)であり、投与期間が長い方の有効性が高く、また、C型代償性肝硬変を含むC型慢性肝炎患者において、IFN α 投与時のSVR率は6ヵ月継続投与時よりも12ヵ月間継続投与時の方が高いことが報告されている(J Hepatol 30: 8-13, 1999; Eur J

Gastroenterol Hepatol 8: 469-475, 1996)。また、安全性については、3S 群と 3L 群を比較して、長期間投与することによる特異的な有害事象の発現は認められていない。以上より、投与期間を長くすることにより、有効性が高まる可能性が示唆されていると考えた。

機構は、申請用法・用量の設定根拠に関し、以下のように考える。

申請者は、各群の SVR 率を見比べて本剤の推奨用法・用量を評価しているが、国内第Ⅲ相臨床試験の症例数が少ないこと、各群の投与開始前 HCV RNA 量が異なっていたことを踏まえると（「② 国内第Ⅲ相試験における投与開始時ウイルス量の群間の偏りについて」の項参照）、各群の SVR 率を見比べて推奨用法・用量を決定することはできないと考える。また、公表論文を推奨用法・用量の根拠とする申請者の考察も適切ではないと考える。

② 国内第Ⅲ相試験における投与開始時ウイルス量の群間の偏りについて

機構は、各群の投与開始前 HCV RNA 量が異なっていたことから（表 21）、投与開始前の HCV RNA 量が各群の SVR 率に影響した可能性について、申請者に説明を求めた。

<表 21 国内第Ⅲ相臨床試験の組入れ時及び投与開始前の HCV RNA 量>

HCV RNA 量		3S 群 (31 例)		3L 群 (28 例)		6S 群 (30 例)		p 値 ^{a)}
		割合	例数	割合	例数	割合	例数	
投与開始前	<100KIU/mL ^{b)}	19.4%	6	28.6%	8	23.3%	7	—
	100≤ <500KIU/mL ^{b)}	48.4%	15	60.7%	17	33.3%	10	
	500≤ <850KIU/mL ^{b)}	16.1%	5	7.1%	2	23.3%	7	
	≥850KIU/mL ^{b)}	16.1%	5	3.6%	1	20.0%	6	
	平均値±標準偏差	385±285		241±226		425±316		0.045
	中央値 (最小値, 最大値)	360 (10, 850)		205 (1, 850)		445 (6, 850)		

^{a)} Kruskal-Wallis 検定

^{b)} アンプリコアモニター法により測定

申請者は、以下のように回答した。

SVR に影響を及ぼす可能性のある因子として考えられる、セログループ、HCV RNA 量及び IFN 治療歴を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果を、表 22 に示した。

<表 22 SVR に対するロジスティック回帰分析>

変数	カテゴリ	オッズ比 (95%信頼区間)
投与群	3L 群/3S 群	1.35 (0.34, 5.31)
投与群	6S 群/3S 群	1.45 (0.38, 5.58)
投与群	6S 群/3L 群	1.08 (0.28, 4.08)
HCV RNA 量 (投与前値) ^{a)}	低/高	14.37 (4.28, 48.24)
IFN 治療歴	無/有	1.12 (0.35, 3.60)
セログループ	2/1	0.86 (0.27, 2.79)

^{a)} 低: <100KIU/mL、高: ≥100KIU/mL

上記の解析に加え、複数のロジスティック回帰分析を実施した結果、いずれの解析においても、SVR 率は 6S 群が 3S 群を上回り、3L 群が 3S 群をわずかに上回り、各群の陰性化率の関係に一定の傾向が認められた。また、投与終了時に陰性化していた患者の再燃率は 3S 群 56.3% (9/16 例)、3L 群 25.0% (3/12 例) 及び 6S 群 35.7% (5/14 例) で、3S 群と 3L 群を比較すると 3L 群の再燃率が低かったため、投与期間を長くすることの有用性が示唆され

たと考えた。以上の結果を踏まえ、投与量については高用量、投与期間については長期間投与した方がより高い有効性を期待できると考える。

機構は、ロジスティック回帰分析の結果からも、各投与群と SVR 率の関係は必ずしも明確にならず、本剤の推奨用法・用量を決定できるだけの確固たる情報は得られなかったと考える。

③ C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の臨床推奨用法・用量について

以上の①及び②の検討を踏まえ、機構は、本剤の臨床推奨用法・用量について、以下のよう考える。

本剤の推奨用法・用量の評価を困難にさせた主な要因は、実施可能性のみに基づいて設定された必要症例数と各群の投与開始前 HCV RNA 量の不均衡の 2 点であると考ええる。

C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の有効性はウイルスタイプ及びウイルス量により大きく異なることが知られており、国内外の治療ガイドライン等では、ウイルスタイプ及びウイルス量、並びに IFN 療法の治療歴の有無により適用される薬剤や投与期間がそれぞれ区別されている。

しかしながら、国内第Ⅲ相臨床試験は総てのウイルスタイプ及びウイルス量の患者を対象としており、それぞれの集団の患者に対する有効性は部分集団解析でしか評価できない。さらに、各集団の症例数が少ないため、対象患者毎に本剤の適切な用法・用量を選択する情報を得ることは困難であり、臨床推奨用法・用量は明確になっていない。

以上、国内第Ⅲ相臨床試験では、C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性は認められているものの、臨床推奨用法・用量を確固たる臨床試験成績に基づいて決定することは困難であると考ええる。

機構は、申請者に対し、本剤の C 型代償性肝硬変患者に対する臨床推奨用法・用量を確認するための試験の実施について見解を求めたところ、試験を実施するとの回答が得られた（「(6) 国内追加臨床試験」の項参照）。追加臨床試験は現在進行中であり、20■年■月現在 ■例の登録、■例について投与が開始されている。国内追加臨床試験は 20■年 ■月に終了予定であるため、臨床推奨用法・用量の確認には今後さらに時間を要する。

しかし、「C 型肝炎対策等に関する専門家会議」において、IFN 製剤の肝硬変への適応拡大については、早急に対応すべき課題であるとされているように（「C 型肝炎対策等の一層の推進について」C 型肝炎対策等に関する専門家会議 平成 17 年 8 月 2 日）、不可逆的かつ進行性の病態を辿る C 型代償性肝硬変に対する治療法の早期確立に対する社会的要請は高い。C 型代償性肝硬変は不可逆的かつ進行性の病態を辿るため緊急な対応が必要であること、また上記社会的要請を鑑みると、国内第Ⅲ相臨床試験において既存の IFNβ 製剤の適応対象外である「HCV セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者（ただし、投与開始前の HCV RNA 量が 500KIU/mL 以下の患者に限られる）においても SVR が認められるなど、本剤の一定の有効性は認められていることから、国内追加臨床試験成績が得られるのを待つことなく、現

時点において国内第Ⅲ相臨床試験成績を踏まえた用法・用量を設定することもやむを得ないと考える。

現在までに得られている国内第Ⅲ相臨床試験での安全性及び有効性の情報からは、3S、3L及び6S群のいずれが推奨できるかは明確になっていないため、投与開始時には6MIUを2週間連日、その後は3～6MIUを週3回投与することとし、「(3) 安全性について ③ 減量、休薬及び中止基準について」の項に示すように、血小板数及び白血球数による減量、休薬及び中止基準を遵守して用法・用量を調整することでやむを得ないと考える。投与期間としては、6MIUでは間歇投与期に23週間を超える投与経験がなく、投与期間を延長したときの有効性及び安全性は不明であることを注意喚起する必要があると考える。

以上、機構は、実施中の国内追加臨床試験成績が得られた段階で必要に応じて用法・用量の変更を行うことを前提に、現時点で国内第Ⅲ相臨床試験成績に基づいた用法・用量を設定することはやむを得ないと判断した。設定する用法・用量について、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したいと考える。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は「C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」であり、セログループ、HCV RNA量による制限は付されていない。

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

「(1) 審査方針について」の項に記載したように、本邦では、難治例である「セログループ1かつ高ウイルス量」の患者が半数以上を占めるとされているが、国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者は高ウイルス量としては500KIU/mL未満に限られ、かつ全体の1/4程度しか組み込まれていないことが、試験成績の臨床現場への一般化を困難なものとしている。

しかしながら、「(4) 臨床推奨用法・用量について ③ C型代償性肝硬変患者に対する本剤の臨床推奨用法・用量について」の項に記載したように、C型代償性肝硬変に対する治療法の早期確立への社会的要請は高い。

さらに、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験で既存のIFN β 製剤の適応対象外である「HCVセログループ1かつ高ウイルス量」の患者（ただし、投与開始前のHCV RNA量が500KIU/mL以下の患者に限られる）においてもSVRが認められていることを考慮すると、国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の一定の有効性は示されている。

以上の点を考慮し、以下の検討を行った。

国内第Ⅲ相臨床試験は「HCVセログループ1以外」及び「HCVセログループ1かつHCV RNA量が4Meq/mL未満又は500KIU/mL未満」のC型代償性肝硬変患者を対象に実施された。この基準で実施したときの「HCVセログループ1かつ高ウイルス量（投与開始前HCV RNA量が100KIU/mL以上）」患者のSVR率は、3S群9.1%（1/11例）、3L群12.5%（1/8例）、6S群25.0（2/8例）及び全体14.8%（4/27例）であった。このうち、結果的に投与開始時に「HCVセログループ1で投与開始前のHCV RNA量が500KIU/mL以上」の患者が9例（3S群4例、3L群1例、6S群4例）含まれていた。これらの症例をもとに有効性評価を行うことは症例数が著しく不足しているという可能性も考えられるが、いずれにしても、投与開始前のHCV

RNA 量が 500KIU/mL 以上の患者では SVR は認められなかった（「(2) 有効性について」の項 表 12 参照）。したがって、本剤について「HCV セログループ 1 かつ高ウイルス量」患者のうち SVR が確認されているのは、「HCV RNA 量が 100KIU/mL 以上 500KIU/mL 未満」という領域に限られている。

一方、最近本邦で実施された C 型慢性肝炎患者に対する臨床試験をみると、一般に高ウイルス量患者を 100KIU/mL 以上又は 1Meq/mL 以上等の基準で一括して定義しており、高ウイルス量を更に区分けして有効性を評価したり、適応範囲を区別したりする考え方はとられておらず（ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用他及びレボトルカプセル 200mg 審査報告書〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/1103/170050000_21600AMY00134_A100_1.pdf〉；ペガシス皮下注 90 μ g 他及びコペガス錠 200mg 審査報告書〈http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070105/45004500_21900AMX00000_A100_1.pdf〉等（平成 20 年 6 月現在））、高ウイルス量患者の中でさらにウイルス量による制限を設けることについては慎重に対応する必要がある。しかし、有効性が期待できないとして、申請者が「HCV セログループ 1 で組入れ時の HCV RNA 量が 4Meq/mL 以上又は 500KIU/mL 以上」の患者を試験の対象から除外したことは、これらの患者を本来本剤の適応対象外と判断したと評価されるべきである。

したがって、国内第Ⅲ相臨床試験で「セログループ 1 かつ高ウイルス量」のなかでも 500KIU/mL 未満の患者に対しては SVR が認められたため、本剤について一定の有効性は期待できると考えるが、国内第Ⅲ相臨床試験において対象とされておらず、かつ有効例の報告が一例もない 500KIU/mL 以上の患者については、適応対象から除外せざるを得ないとする。そのうえで、「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者について得られている試験成績について、「HCV セログループ 1 で HCV RNA 量が 100KIU/mL 以上 500KIU/mL 未満」の患者の成績と、「HCV セログループ 1 で HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」の患者では現在までに SVR が認められていないことを情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断に対しては、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

(6) 国内追加臨床試験（試験番号 ■■■■■ <20■■年■■月～20■■年■■月終了予定>）

機構は、「(4) 臨床推奨用法・用量について」の項で記載したように、国内第Ⅲ相臨床試験から本剤の臨床推奨用法・用量を決定することはできないと考えるため、C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の臨床推奨用法・用量を確認するための試験を追加実施する必要があると考える。国内第Ⅲ相臨床試験成績では、3S 群より 3L 群と 6S 群の SVR 率は高い傾向が認められたことから、高用量で期間を延長することにより有効性が上昇する可能性があること、また、安全性及び減量・休薬・中止率において 6S 群と 3S 群間に問題となる差がなく、減量基準を遵守することにより 6MIU の長期投与は可能と考えられることから、難治症例である「セログループ 1 かつ高ウイルス量」患者において 6MIU の投与期間と有効性の関係を検討することが重要と考え、国内追加臨床試験の実施及びその試験計画について、申請者に見解を求めた。

申請者は、セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する本剤の有効性及び安全性については更なる情報の集積が必要と考え、追加臨床試験を実施すると回答し、その骨子につい

て以下のように説明した。

「HCV セログループ 1 かつ HCV RNA 量が 100KIU/ml 以上」の C 型代償性肝硬変患者（目標症例数 100 例、1 群 100 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び推奨用法・用量を検討する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較臨床試験を実施する。

検討する用法・用量については、以下のように考えて設定した。すなわち、本試験ではこれまで投与成績がない 3MIU を 4 週間投与したときの有効性及び安全性を検討することとし（A 群）、比較対照として、第Ⅲ相臨床試験の B 群及び C 群（4 週間）とほぼ同じ投与期間の 3MIU の 4 週間投与群（D 群）を設定した。

したがって、用法・用量は、本剤 3MIU を 4 週間連日皮下又は筋肉内投与後、① 本剤 3MIU を週 3 回 4 週間皮下又は筋肉内投与（以下、A 群）、又は、② 本剤 3MIU を週 3 回 4 週間皮下又は筋肉内投与（以下、B 群）とし、表 23 のような血小板数、白血球数及び ALT 値による減量、休薬及び投与中止基準を設定した。

<表 23 血小板数及び白血球数による減量、休薬及び投与中止基準>

検査項目	処置の目安	処置
血小板数 (/mm ³)	30,000 以上 50,000 未満	3MIU に減量 又は 連続 14 日間までの投与間隔の延長
	30,000 未満	投与中止
白血球数 (/mm ³)	1,500 未満	投与中止
ALT (IU/L)	500 以上	投与中止

有効性についての主要評価項目は SVR 率とする。

試験成績について、* 試験開始 7 ヶ月後で、100 例で投与が開始されており、投与開始前の HCV RNA 量及び投与 4 週後の HCV RNA 陰性化の有無を因子として割付けられたのが 100 例（A 群 100 例及び B 群 100 例）であった。

有効性について、主要評価項目は SVR 率であるが、投与終了（中止）24 週間までの成績が得られた患者は存在していない。投与開始 4 週後の HCV RNA 量測定結果が得られている 100 例のうち、100 例法で定性測定された 100 例を除き、100 例法で測定された 100 例の HCV RNA 量の低下が認められた（投与開始前 100 ± 100 Log IU/mL、投与開始 4 週後 100 ± 100 Log IU/mL、〈以上、平均値 ± 標準偏差〉）。

死亡例は、「くも膜下出血」による死亡が 1 例認められ、脳神経外科担当医より外傷性と診断されているが、本剤投与による血小板数減少が認められていることから、本剤がくも膜下出血の発症に関与した可能性を完全に否定できないとして、治験薬との因果関係は否定されていない。重篤な有害事象は「潰瘍性大腸炎の悪化・熱傷の悪化」及び「良性発作性頭位変換眩暈症・歯肉炎」が各 1 例に認められたが、「良性発作性頭位変換眩暈症」は治験薬との因果関係が否定されていない。

なお、2010 年 12 月までに全例の投与開始、2011 年 12 月までに試験を終了し、2012 年 12 月までに総括報告書を作成する予定である。

機構は、国内追加臨床試験計画を了承し、また、追加臨床試験が終了次第試験成績を報告すること、必要に応じ、効能・効果及び用法・用量に関する一部変更承認申請を行うことを

申請者に求めた。申請者は対応すると回答したので、これを了承した。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の骨子（案）を表 24～表 26 のように提示している。

<表 24 特定使用成績調査①骨子（案）>

目的	日常診療下における C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の使用実態、本剤投与中及び投与終了直後の安全性、本剤投与終了時までの有効性を把握する。
調査予定例数	約 200 例
調査方法	中央登録方式によるプロスペクティブな調査
調査実施予定期間	承認後 3 年間（登録期間 2 年間）
調査項目	(1) 患者背景（患者イニシャル、識別コード、生年月日、性別、妊娠の有無、治療区分、合併症の有無・内容、アレルギー歴の有無・内容及び IFN 治療歴の有無） (2) 使用理由（C 型代償性肝硬変）、C 型代償性肝硬変の診断時期、HCV RNA セログループ（またはジェノタイプ）及び投与前 HCV RNA 量 (3) 本剤の投与状況（1 日投与量、投与経路、投与期間及び投与中止の有無及び中止の場合は理由） (4) 併用薬投与状況、併用療法実施状況（併用薬の有無・薬剤名、投与経路、投与期間、併用療法の有無・内容及び実施期間） (5) 臨床経過 1) 臨床検査値の推移（AST、ALT、血小板数及び AFP） 2) ウイルス学的検査（HCV RNA 陰性化有無） 3) 臨床症状・所見の推移（観察期間中の非代償性肝硬変への移行の有無、移行した場合は診断日、観察期間中の肝細胞癌発現の有無及び発現した場合は診断日） (6) 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査） (7) 効果判定（本剤投与終了時の HCV RNA 陰性化の有無、本剤投与終了時の ALT 正常化の有無） (8) 安全性（有害事象の有無とその詳細）

<表 25 特定使用成績調査②骨子（案）>

目的	C 型代償性肝硬変患者を対象とした追加臨床試験 ^{a)} の患者の生存状況、肝細胞癌発現状況、非代償性肝硬変への移行状況を調査する。
調査予定例数	約 100 例
調査対象症例	C 型代償性肝硬変患者を対象とした追加臨床試験 ^{a)} に参加した患者
調査方法	調査実施可能な施設における全例調査
調査実施予定期間	2017 年 1 月～平成 28 年 12 月
調査項目	(1) 患者背景（患者イニシャル、識別コード、生年月日、性別） (2) 生存状況（日付、理由等） (3) 肝細胞癌発現状況（肝細胞癌発現日、肝細胞癌発現無しの場合は最終診断日等） (4) 非代償性肝硬変への移行状況（移行と診断された日、移行無しの場合は非代償性肝硬変でないことを確認した日、確定診断の根拠等） (5) HLB1 との因果関係が否定できない有害事象

a)

<表 26 製造販売後臨床試験骨子>

目的	セログループ 1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変患者を対象とし、本剤 100mg 群及び 50mg 群の有効性及び安全性を検討する。
対象症例	C 型代償性肝硬変患者のうち、セログループ 1 かつ HCV RNA 量が TaqMan 測定法で Log IU/mL 以上に相当する患者
試験デザイン	多施設共同、非盲検、層化割付、並行群間比較 ・ 100mg 群：100mg を 1 週間連日投与後、100mg 週 3 回 1 週間投与 ・ 50mg 群：50mg を 1 週間連日投与後、50mg 週 3 回 1 週間投与
目標症例数	合計 100 例
試験実施予定期間	2017 年 1 月～平成 28 年 12 月（登録期間：2017 年 1 月～平成 28 年 12 月） （平成 28 年 1 月～2018 年 12 月までは 100mg 群のみ）

機構は、以下のように考える。

特定使用成績調査については、有効性の調査項目としては SVR を確認する必要があると考

える。また、臨床試験については試験が終了次第試験成績を報告すること、また必要に応じ用法・用量に関する一部変更承認申請を行うことが必要と考える。

以上の機構の判断、及び製造販売後調査等に関する調査項目等については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 D0112009 : 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、本治験実施の適否に関する治験審査委員会の開催に際して出席委員の構成が適切とはいえないこと等の運営の不備が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 8 月 11 日

1. 申請品目

[販 売 名] スミフェロン 300、同 600、同 DS300、同 DS600
[一 般 名] インターフェロン アルファ (NAMALWA)
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 7 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験において、投与開始時に「セログループ 1 かつ HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」の患者では、SVR が得られた患者は認められなかったものの、3S、3L 及び 6S 群のいずれにおいても SVR が認められた患者が存在したため、本剤の C 型代償性肝硬変患者における有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見も出されたが、機構の判断は専門委員より支持された。

- ・ 国内第Ⅲ相臨床試験成績における C 型代償性肝硬変患者に対する低い SVR 率と高い副作用発現率を考慮すると、本剤による治療は C 型代償性肝硬変の標準的治療法とは言い難いと考ええる。しかし、理論上、肝臓における長期間の慢性炎症により発癌直前状態と考えられる代償性肝硬変に対して、HCV 排除によって肝細胞癌の発現を抑制するには限界があるものの、HCV の排除が肝臓の炎症を鎮静化させ非代償性肝硬変への進展を抑制する可能性は期待できることから、選択肢の一つとして、個々の症例に応じて臨床医の判断にて本剤の治療適応が決定されてよいものと考ええる。そのためには添付文書などでの適切で詳細な情報提供が必要と考える。

2) 安全性について

国内第Ⅲ相臨床試験の有害事象発現頻度について、C 型慢性肝炎患者を対象とした市販後臨床試験の成績と比較したところ、認められた事象は同様であったが、C 型代償性肝硬変患者では全体に発現頻度が高い傾向が認められた。また、C 型代償性肝硬変患者では血小板数や白血球数が投与開始前から低値である患者が多く認められるため、臨床検査値の推移には特に注意が必要であり、製造販売後も国内第Ⅲ相臨床試験で用いられた減量、休薬及び中止基準を遵守することが重要であると考えた。また、国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤 6MIU 連日投与期

間である投与開始後 2 週目までに有害事象が多く発現したため、投与開始後 2 週目までの有害事象の発現には特に注意する必要があると考えた。上記の点について注意喚起することを前提とすれば、安全性に大きな問題はないと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見も出されたが、機構の判断は専門委員より支持された。

- ・ 臨床試験では全身状態の比較的良好な患者が選択されている可能性があり、臨床現場においては高齢者、女性に関する安全性には特に注意する必要があると考える。

3) 用法・用量について

申請者は、各群の SVR 率を見比べ、かつ、ロジスティック回帰分析結果を以て本剤の推奨用法・用量を設定しているが、国内第Ⅲ相臨床試験の症例数が少ないこと、各群の投与開始前 HCV RNA 量が異なっていたことを踏まえると、機構は、国内第Ⅲ相臨床試験成績のみからは必ずしも推奨用法・用量を確定できないと考える。

現在、本剤の C 型代償性肝硬変患者に対する臨床推奨用法・用量を確認するための国内追加臨床試験が実施中であるが、「C 型肝炎対策等に関する専門家会議」において、IFN 製剤の肝硬変への適応拡大については、早急に対応すべき課題であると提言されているように社会的要請が高いこと（「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 2) 有効性及び安全性試験成績の概略 <機構における審査の概略> (1) 審査方針について」の項参照）、C 型代償性肝硬変は不可逆的かつ進行性の病態を辿るため可及的速やかな対応が必要であること、国内第Ⅲ相臨床試験において「HCV セログループ 1 かつ投与開始前の HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」を除く患者で SVR が認められたことから、現時点において、国内第Ⅲ相臨床試験成績で設定された用法・用量と同様に設定することもやむを得ないと考えた。

したがって、国内第Ⅲ相臨床試験で設定された用法・用量から、投与開始後 2 週目まで 6MIU を連日投与、以降、3～6MIU を週 3 回投与することとし、国内第Ⅲ相臨床試験での血小板数及び白血球数による減量、休薬及び中止基準を参考に用法・用量を調整することを基本として用法・用量等を設定し、また、投与期間としては、6MIU で 25 週を超える投与経験がなく、6MIU で投与期間を延長したときの有効性及び安全性は不明であることを注意喚起する必要があると考えた。また、追加臨床試験が終了次第、試験成績を報告すること、必要に応じ、効能・効果及び用法・用量に関する一部変更承認申請を行うことが必要であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、本剤の【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」を以下のとおりとするよう、申請者に求めたところ、変更する旨の回答が得られたため、これを了承した。

【用法・用量】

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。

通常、成人は 1 日 1 回 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 2 週間までは連日、その後 1

日 1 回 300 万～600 万国際単位を週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら、慎重に決定すること。

2. 重要な基本的注意

- ・ C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、300 万国際単位を 48 週を超えて投与した場合、及び 600 万国際単位を 25 週を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

4) 効能・効果について

本邦では、難治例である「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の患者が半数以上を占めるとされているが、国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者のうち「セログループ 1 かつ高ウイルス量」患者の組み入れは目標症例数 90 例中最大 21 例と制限され、また「セログループ 1 かつ高ウイルス量」患者のウイルス量も「500KIU/mL 未満又は 4Meq/mL 未満」に限られていたことから、試験成績の臨床現場への一般化は困難と考える（「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 2) 有効性及び安全性試験成績の概略 <機構における審査の概略> (1) 審査方針について」の項参照）。しかし、C 型代償性肝硬変に対する治療法の早期確立への社会的要請は高いことから、国内第Ⅲ相臨床試験において本剤の一定の有効性は示されていることを考慮すると、C 型代償性肝硬変患者に対する適応を認めることもやむを得ない措置であると考ええる。

一方で、C 型慢性肝炎の適応を有する類薬では、「高ウイルス量」を 100KIU/mL 以上としているため、ウイルス量の新たな区切りを導入することには慎重であるべきと考えるものの、国内第Ⅲ相臨床試験では「セログループ 1」の患者のうち登録時に「500KIU/mL 以上」の患者は除外とされていたこと、結果的に本剤投与開始時に「500KIU/mL 以上」であった 9 例の患者において SVR は認められていないことから、有効例の報告が一例もない「セログループ 1 かつ血中 HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」の患者については、適応対象から除外せざるを得ないと考えた。

以上の機構の判断は概ね支持された。専門委員からは、臨床現場における HCV RNA 測定法はリアルタイム PCR 法が用いられることも多くなっているため、アンプリコア法との換算値について、情報提供が必要であるとの意見も出された。

機構は、専門委員の指摘も踏まえ、本剤の【効能・効果】、<効能・効果に関連する使用上の注意>及び「2. 重要な基本的注意」を以下のとおりとすることが適切であると判断し、申請者に変更するよう求めた。また、リアルタイム PCR 法とアンプリコア法との換算値の情報提供が可能であるか、申請者に検討するよう求めたところ、アンプリコアモニター法での 500KIU/mL に相当するリアルタイム PCR 法での換算値としてコンセンサスが得られたものはなく、現時点

において情報提供できる段階ではないとの回答が得られたため、機構は、やむを得ないと判断し、これを了承した。

【効能・効果】

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）への本剤の使用にあたっては、以下を確認すること。

- ・ セログループ 1 の場合には、血中 HCV RNA 量がアンプリコア法では 500KIU/mL 以上でないこと、又は DNA プローブ法では 4Meq/mL 以上でないこと（臨床試験において、セログループ 1 で血中 HCV RNA 量がアンプリコアモニター法で 500KIU/mL 以上の患者のウイルス陰性化（投与終了 24 週後）は認められていない。）。

2. 重要な基本的注意

- ・ C 型代償性肝硬変の患者に 300 万国単位又は 600 万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、セログループ 1 の症例では、100KIU/mL（アンプリコアモニター法）未満で 80.0%（4/5 例）、100KIU/mL 以上 500KIU/mL 未満で 22.2%（4/18 例）及び 500KIU/mL 以上で 0.0%（0/9 例）であり、セログループ 2 の症例では、100KIU/mL 未満で 68.8%（11/16 例）、100KIU/mL 以上 500KIU/mL 未満で 20.8%（5/24 例）及び 500KIU/mL 以上で 5.9%（1/17 例）であった。

5) 製造販売後調査等について

申請者から、製造販売後調査骨子（案）が提出されている（「審査報告（1）4. 臨床に関する資料 2) 有効性及び安全性試験成績の概略 <機構における審査の概略>（7）製造販売後調査等について」の項 表 24～26 参照）。

機構は、特定使用成績調査①については、有効性の評価を SVR で行う必要があると考える。また、現在実施中のセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者を対象とした追加臨床試験が終了後、申請者は速やかに試験成績を報告するとともに、必要に応じて効能・効果及び用法・用量に係る一部変更承認申請を行う必要があると考えている。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、特定使用成績調査②において、HCV 陰性化の有無、HCV RNA 量の推移、ALT や AST も調査しておくことで、予後との関連性について考察できるようにしておくことが望ましいとの意見が出された。

以上の点を踏まえて、機構は申請者に対し改めて製造販売後調査骨子（案）の提示を求め、表 27 及び表 28 のような計画が提示されたため、これを了承した。

<表 27 特定使用成績調査①骨子（案）>

目的	日常診療下における C 型代償性肝硬変患者に対するスミフェロンの使用実態、安全性及び有効性を把握する
予定症例数	約 200 例
調査方法	中央登録方式によるプロスペクティブな調査
調査実施予定期間	承認後 3 年間（登録期間 2 年間）
調査事項等	(1) 患者背景（患者イニシャル、識別コード、生年月日、性別、妊娠の有無、治療区分、合併症の有無・内容、既往歴の有無・内容、アレルギー歴の有無・内容、IFN 治療歴有無） (2) C 型代償性肝硬変の診断時期、HCV RNA セログループ（又はジェノタイプ）、投与前 HCV RNA 量 (3) 本剤の投与状況（1 日投与量、投与経路、投与期間、投与中止の有無および中止の場合は理由） (4) 併用薬の有無、薬剤名、投与経路、投与期間、併用療法の有無・内容、実施期間 (5) 臨床経過 1) 臨床検査値の推移（AST、ALT、血小板数及び AFP） 2) HCV RNA 陰性化の有無（投与終了時、投与終了時に陰性の症例のみ投与終了 24 週後） 3) 臨床症状・所見の推移観察期間中の非代償性肝硬変への移行有無、移行した場合は診断日観察期間中の肝臓発現有無、発現した場合は診断日 4) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査） 5) 効果判定（本剤投与終了 24 週後の HCV RNA 陰性化の有無、本剤投与終了時の ALT 正常化の有無） (6) 安全性（有害事象の有無とその詳細）

<表 28 特定使用成績調査②骨子（案）>

目的	C 型代償性肝硬変患者を対象とした追加臨床試験の患者の生存状況、肝細胞癌発現状況、非代償性肝硬変への移行状況を調査する
調査予定例数	約 100 例
調査対象症例	C 型代償性肝硬変患者を対象とした追加臨床試験に参加した患者
調査方法	調査実施可能な施設における全例調査
調査実施予定期間	平成 27 年 1 月～平成 30 年 3 月
調査項目	(1) 患者背景（患者イニシャル、識別コード、生年月日、性別） (2) 生存状況（確認日、死因等） (3) 肝細胞癌発現状況（肝細胞癌発現日、肝細胞癌発現無しの場合は最終診断日等） (4) 非代償性肝硬変への移行状況（移行と診断された日、移行無しの場合は非代償性肝硬変でないことを確認した日、確定診断の根拠等） (5) 肝機能検査値（AST 及び ALT）、HCV 陰性化の有無、HCV RNA 量 (6) HLB1 との因果関係が否定できない有害事象

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正し、審査報告 (1) の表 6 に以下の表 6-1 を追記する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

<表 6-1 調査期間別被験者数>

投与終了（中止）24 週後から	SVR 有（25 例）	SVR 無（62 例）	合計（87 例）
1 年目	18 例	44 例	62 例
2 年目	17 例	41 例	58 例
3 年目	14 例	36 例	50 例
4 年目	7 例	24 例	31 例
5 年目	2 例	12 例	14 例

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新効能、新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

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

(追加分のみ記載)

【用法・用量】

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。

通常、成人は1日1回600万国際単位で投与を開始し、投与後2週間までは連日、その後1日1回300万～600万国際単位を週3回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(追加分のみ記載)