

再審査報告書

平成 23 年 2 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フェロン注射用 100 万 フェロン注射用 300 万 フェロン注射用 600 万
有効成分名	インターフェロン ベータ
申 請 者 名	東レ株式会社
承 認 の 効能・効果	<p>膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫 皮膚悪性黒色腫</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(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</p> <p><u>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)</u></p>
承 認 の 用法・用量	<p>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。</p> <p>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 万国単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 万国単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する。</p> <p>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。</p>

	<p>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)</p> <p>静脈内投与又は点滴静注</p> <p>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。</p>
承認年月日	<p>① 平成 18 年 4 月 20 日：効能・効果の追加「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)」</p> <p>② 平成 21 年 10 月 16 日：効能・効果の追加「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」</p>
再審査期間	<p>①：4 年</p> <p>②：4 年</p>
備考	<p>以下の効能・効果については再審査結果通知発出済み</p> <p>『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』（平成 7 年 3 月 9 日）</p> <p>『C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善』（平成 11 年 3 月 3 日）</p> <p>『C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善』（平成 17 年 3 月 17 日）</p>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件、特定使用成績調査2件、製造販売後臨床試験2件を実施した。なお、妊産婦に対する特定使用成績調査において収集された症例はなかった。

使用成績調査					
目的	『C型代償性肝硬変』に対し本剤投与を行う患者における安全性及び有効性を確認した。また、本調査から、長期使用（36週〔総投与量39,900万国際単位〕を超える）並びに高齢者に該当する患者の安全性及び有効性を確認した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2006年6月～2009年10月	観察期間	投与終了後24週間以上
調査予定症例数	150例以上	回収	233例		
登録症例数	234例		安全性解析対象症例数：230例 有効性解析対象症例数：51例（抗ウイルス効果） 57例（肝機能改善度）		
特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者）					
目的	『C型代償性肝硬変』に対する本剤投与において、承認時までには十分な検討が行われていない腎機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性を確認した。				
調査方式	レトロスペクティブ方式	調査期間	2008年11月～2009年10月	観察期間	特に設定せず
調査予定症例数	特に設定せず	回収	7例		
登録症例数	7例		安全性解析対象症例数：7例 有効性解析対象症例数：3例（抗ウイルス効果） 1例（肝機能改善度）		
製造販売後臨床試験（1）					
目的	本試験は『C型代償性肝硬変』の効能追加申請のために開始された第Ⅲ相臨床試験であり、本剤投与終了後5年までの追跡調査を計画した。本効能承認後は、製造販売後臨床試験に切替えて実施した。なお、本剤投与は全て本効能承認前に終了していた。本剤投与終了後6ヵ月目のHCV-RNA陰性化とその後の肝癌発生との関連性について検討した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2000年2月～2009年3月	観察期間	本剤投与終了後5年
目標症例数	150例 （各群50例）	回収	116例		
登録症例数	116例		安全性解析対象症例数：該当なし 有効性解析対象症例数：114例（抗ウイルス効果）		
製造販売後臨床試験（2）					
目的	『C型代償性肝硬変』の効能追加承認審査時の指摘を受けて、総投与期間及び高用量投与期間を延長したときの有効性及び安全性の検討、減量・投与中止基準の妥当性の検討を行う。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2006年10月～2013年11月	観察期間	本剤投与終了24週間後から最長48週後
目標症例数	237例 （各群79例）	回収	87例（中間解析時）		
登録症例数	150例		安全性解析対象症例数：83例 有効性解析対象症例数：83例（抗ウイルス効果）		

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

調査票が回収された233例中計3例（登録違反3例）を除外し、230例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率は69.6%（160/230例）であった。主な副作用は、器官別大分類別では、「全身障害および投与局所様態」60.0%（138例）、「臨床検査」27.0%（62例）であった。主な副作用の種類は、「発熱」136件、「血小板数減少」39件、「好中球数減少」34件、「倦怠感」12件であった。これらの副作用は承認時までの臨床試験においても高頻度に認められており、既に「使用上の注意」に記載し、注意を喚起している。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は、承認時までの臨床試験における発現症例率100.0%（175/175例）を上回ることはなかった。

なお、安全性解析除外症例3例中2例に2件の副作用が発現していたが、いずれも「発熱」であり、「使用上の注意」から予測できる（以下「既知の」という。）副作用であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因として、使用理由、性別、年齢、1日平均投与量、総投与量、総使用期間、投与経路、併用薬剤、肝硬変合併症状、合併症、Child-Pugh分類、アレルギー特異体質、罹病期間、入院・外来区分、投与前白血球数、投与前血小板数、及び投与前アルブミン値について検討された。なお、本剤は「発熱」の発現率が他の副作用に比して極めて高いことから、全副作用についての解析では「発熱」の傾向が強調され、他の副作用の発現状況が十分反映されないおそれがあると申請者は考え、「発熱」を除いた解析も行われた。

その結果、「発熱」を含んだ解析、「発熱」を除いた解析のいずれにおいても、統計学的に有意な差が認められた要因は、「1日平均投与量」、「併用薬剤（ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム）」、「合併症（高血圧）」、及び「入院・外来区分」であった。

- **1日平均投与量**：1日平均投与量別の副作用発現症例率は、「 $3 < \sim \leq 6 \times 10^6$ 国際単位（以下「IU」と略す。）」層が「 $\leq 3 \times 10^6$ IU」層に比して高かった。用量が高いため、副作用発現症例率が高くなったと考えられたが、承認時までの副作用発現症例率を上回ることではなく、新たな対応は不要と申請者は考察した。
- **併用薬剤**：併用薬剤別の検討では、「ロキソプロフェンナトリウム」及び「ジクロフェナクナトリウム」において副作用発現症例率が高かった。これらの薬剤は、一般に発熱や筋肉痛などの有害事象の治療に用いられているため、本調査においてこれらの薬剤が有害事象の治療に用いられた場合を解析対象から除外して再解析を行ったところ、これら2つの併用薬剤の有無による副作用発現症例率には統計学的に有意な差は認められなかった。
- **合併症**：合併症の有無別では副作用発現症例率に統計学的に有意な差は認められなかったが、合併症の種類別において、高血圧「無」層が「有」層より副作用発現症例率が高かった。高血圧の有無別において発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。
- **入院・外来区分**：副作用発現症例率は、「入院」層、「入院⇄外来」層、「外来」層の順に高かった。「入院」層は7例中5例に副作用が発現していたが、収集された症例数が少ないため明確な理由は不明である。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 230 例中、「抗ウイルス効果」については 51 例（除外症例数 179 例：承認効能外使用 8 例、有効性判定不能 176 例、重複有り）が有効性解析対象症例とされ、「肝機能改善度」については 57 例（除外症例数 173 例：承認効能外使用 8 例、有効性判定不能 170 例、重複有り）が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は「抗ウイルス効果」について検討され、本剤投与終了後 24 週以降の HCV-RNA 値が陰性化した症例が有効症例とされた。また、副次的に「肝機能改善度」についても検討され、本剤投与終了後 24 週以内に ALT (GPT) 値が正常化し、24 週以上正常値が持続した症例が有効症例とされた。「有効」と判定された症例の比率を有効率とし、有効率算出の際に判定不能症例は除外された。

HCV 遺伝子型別の有効率（HCV-RNA の陰性化率）を表 1 に示した。患者背景、併用薬剤等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における有効率 47.1%（24/51 例）は、承認時までの臨床試験における有効率 39.4%（52/132 例）を下回ることにはなかった。また、「肝機能改善度」についても、本調査の有効率 40.4%（23/57 例）は、承認時までの臨床試験における有効率 33.8%（53/157 例）を下回ることにはなかった。

表 1 投与直前 HCV-RNA 遺伝子型及びウイルス量別の有効率（HCV-RNA の陰性化）

項目	解析対象症例数	有効症例数	有効率 (%)	
全症例	51	24	47.1	
HCV 遺伝子型 1a	0	0	—	
HCV 遺伝子型 1b	7	2	—	
HCV 遺伝子型 2a	13	5	38.5	
HCV 遺伝子型 2b	7	2	—	
判定不能	1	0	—	
未実施	23	15	65.2	
投与前 HCV-RNA 量 (ハイレンジ法) (KIU/mL)	<100	12	8	66.7
	100 ≤	17	4	23.5
	測定値なし	22	12	54.5
投与前 HCV-RNA 量 (リアルタイム PCR 法) (LogIU/mL)	<5	7	6	—
	5 ≤	2	0	—
	測定値なし	42	18	42.9

—：解析対象症例数が 10 例に満たないため算出せず

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因については、「抗ウイルス効果」、「肝機能改善度」それぞれについて、性別、年齢、1日平均投与量、総投与量、総使用期間、投与経路、併用薬剤、肝硬変合併症状、合併症、Child-Pugh 分類、アレルギー特異体質、罹病期間、入院・外来

区分、セログループ、ジェノタイプ、投与前 HCV-RNA 量、及び投与前 ALT 値について検討された。解析の結果、統計学的に有意差の認められた要因は、「抗ウイルス効果」における「投与前 HCV-RNA 量（ハイレンジ法）」のみであった。「投与前 HCV-RNA 量」別の「抗ウイルス効果」は、「100 KIU/mL 以上」層が「100 KIU/mL 未満」層に比して有効率が低かった（表 1）。一般に、インターフェロン製剤投与前のウイルス量の多い症例にインターフェロン治療の有効例が少ないことが報告されており、そのことを反映したものと申請者は考察した。

2-3. 特別な背景を有する患者

申請者は、特別な背景を有する患者について、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性を検討した。なお、小児及び妊産婦への投与例はなかった。

- **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は 72.4%（84/116 例）であり、非高齢者の副作用発現症例率 66.7%（76/114 例）と統計学的に有意な差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用は、非高齢者と同様であった。また、有効性について、「抗ウイルス効果」の有効率（高齢者 44.8%〔13/29 例〕、非高齢者 50.0%〔11/22 例〕）及び「肝機能改善度」の有効率（高齢者 45.2%〔14/31 例〕、非高齢者 34.6%〔9/26 例〕）は、いずれも層別間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- **腎機能障害を有する患者**：「有」として 7 例が収集され、6 例に 17 件の副作用が認められた。発現した副作用は、「発熱」4 件、「全身倦怠感」、「食欲不振」各 2 件等であった。重篤な副作用として「腎不全」1 件が発現したが、転帰は軽快であった。また、有効性について、「抗ウイルス効果」は、有効性解析対象症例 2 例中 1 例が有効症例、「肝機能改善度」は、有効性解析対象症例 1 例中 1 例が有効症例であった。
- **長期使用例**：総使用期間が 36 週を超える症例を長期使用例として 73 例が収集された。総使用期間「36 週超」層での副作用発現症例率は 65.8%（48/73 例）であり、「36 週以下」層での発現症例率 71.3%（112/157 例）と統計学的に有意な差は認められなかった。また、有効性について、「抗ウイルス効果」は、有効性解析対象症例 13 例中 7 例が有効症例、「肝機能改善度」は、有効性解析対象症例 9 例中 5 例が有効症例であった。

3. 特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に対する調査）の概要

安全性について、調査票を回収した 7 例全例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 7 例中 4 例に 12 件の副作用が発現した。発現した副作用は、「発熱」4 件、「低アルブミン血症」、「不眠」、「味覚異常」、「肝機能障害」、「全身性そう痒」、「腎機能悪化」、「好中球数減少」、及び「血小板数減少」が各 1 件であった。「肝機能障害」、「腎機能悪化」、「好中球数減少」、及び「血小板数減少」は同一症例に発現しており、重篤であったが、「腎機能悪化」の転帰が未回復であったことを除き、転帰は回復であった。

有効性について、「抗ウイルス効果」は有効性解析対象症例 3 例中 2 例が有効症例、「肝機能改善度」は、有効性解析対象症例 1 例中 1 例が有効症例であった。

以上より、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果から、本剤に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、これらの調査において、本剤の安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「5. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1. 製造販売後臨床試験（1）

本剤の C 型代償性肝硬変における第Ⅲ相臨床試験において、投与終了後 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化とその後の肝癌発生との関連について検討することを目的として、申請者は本試験薬投与終了後 5 年目までの追跡調査を実施していた。本臨床試験は追跡調査を承認日（2006 年 4 月 20 日）から製造販売後臨床試験に切替えて実施していたものである。なお、試験薬投与は全て

承認前に終了していたことから、有害事象の発生調査は実施されていない。また、肝癌発生の有無の追跡調査期間中に収集された副作用はなかった。

4-1-1. 試験計画の概要

試験の目的	HCV-RNA量 (bDNAプローブ法) が 1 Meq/mL 未満、或いは HCV セログループが 1 以外の C 型代償性肝硬変患者を対象に、製造販売後臨床試験として投与終了後 5 年目までの追跡調査を行うことにより、被験薬投与終了後 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化とその後の肝癌発生との関連性について検討した。
試験期間	2000 年 2 月～2009 年 3 月 (最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の経過観察終了日)
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無対照法
目標症例数	150 例 (各群 50 例)
診断及び主要な組入れ基準	以下の条件を全て満たす C 型代償性肝硬変患者。 登録前に以下のいずれかにより肝硬変と診断され、かつ代償期にある患者。 ①肝生検 ②腹腔鏡 ③登録前 1 年以内に肝生検或いは腹腔鏡が実施されていない場合 (但し、過去に既に肝硬変と診断されている場合を除く) で、登録前 3 ヶ月以内の最新の検査値による以下の判別式の計算結果が+ (≥0) 【判別式】 γ -グロブリン* (%) × 0.124 + ヒアルロン酸* (μg/L) × 0.001 + 性別 (男=1、女=2) × (-0.413) + 血小板* (10 ⁴ /mm ³) × (-0.075) - 2.005 *同一検査 (採血) 日とする。
試験薬の用法・用量 投与期間	試験薬: BM532 用量及び投与方法: 用時、試験薬を注射用生理食塩液又は 5% ブドウ糖液等に溶解し、1 日 1 回静脈内に注射 (点滴静注或いは静注) した。 I 群: 1 日 1 回 6×10 ⁶ IU を 1 週間連続投与後、1 日 1 回 3×10 ⁶ IU を連日投与により計 42 回 (総投与量 147×10 ⁶ IU) 投与した。 II 群: 1 日 1 回 6×10 ⁶ IU を 1 週間連続投与後、1 日 1 回 3×10 ⁶ IU を連日投与により 5 週間投与し、その後、週 3 回間歇投与により、計 84 回 (総投与量 273×10 ⁶ IU) 投与した。 III 群: 1 日 1 回 6×10 ⁶ IU を 1 週間連続投与後、1 日 1 回 3×10 ⁶ IU を連日投与により 5 週間投与し、その後、週 3 回間歇投与により、計 126 回 (総投与量 399×10 ⁶ IU) 投与した。 各群とも、連日投与期間中の最初の 2 週間は、週 7 回投与を必須とし、その後は、週 6 回投与も可とした。また、各群とも、最初の 1 週間は 6×10 ⁶ IU/日投与を原則としたが、有害事象の発現等により 6×10 ⁶ IU/日の投与が困難と判断された場合には、適宜減量しても構わないこととされた。なお、間歇投与に際しては、各群とも連続 5 日以上を空けないこととした。 投与期間: I 群 6～7 週、II 群 20～22 週、III 群 34～36 週間
評価項目	有効性 1. ウイルス血症改善度 [終了] 投与終了 6 ヶ月目の HCV-RNA (アンプリコア法) について下記区分で評価を行った。 i. 陽性、ii. 陰性 2. 肝機能改善度 [終了] 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班治療分科会効果判定基準 (1992 年) を参考とした下記基準に基づき、判定委員が統一判定した。但し、観察中止などにより、下記の判定が不能とされた症例は「判定不能」とした。 i. 著効: 投与終了後、6 ヶ月以内に ALT (GTP) が正常化し、その後 6 ヶ月間以上、正常値が持続した例 ii. 悪化: 投与終了後、6 ヶ月間の経過で、投与前に比して、ALT (GTP) が明らかに増悪した例 iii. 不変: 上記 i、ii に属さない例 3. 肝癌発生の有無 超音波、CT、MRI 検査等の画像診断により、投与終了後 5 年目までの肝癌発生の有無が評価された。

4-1-2. 有効性

第Ⅲ相試験登録症例数 159 例のうち、肝癌発生の有無の追跡調査に参加した症例は 116 例であり、その内訳は、I 群 35 例、II 群 43 例、III 群 38 例であった。肝癌発生の有無の追跡調査中に、調査が中止された症例は、I 群で 17 例、II 群で 27 例、III 群で 18 例の計 62 例であった。内訳は、肝癌が発生した症例が 18 例 (I 群 4 例、II 群 8 例、III 群 6 例)、同意を撤回した症例が 18 例 (I 群 8 例、II 群 5 例、III 群 5 例)、インターフェロンを再度投与する等他の治療を行うため中止した症例が 9 例 (I 群 4 例、II 群 2 例、III 群 3 例)、患者の都合により来院できなくなった症例が 7 例 (II 群 4 例、III 群 3 例)、本製造販売後臨床試験の継続が不適格と判定さ

れた症例が7例（Ⅰ群1例、Ⅱ群5例、Ⅲ群1例）、死亡した症例が3例（Ⅱ群）であった。なお、解析対象は肝癌発生の有無の追跡調査に参加した116例からGCP不遵守の2例を除いた114例とした。

肝癌発生の有無について、投与終了後6ヵ月目のHCV-RNA陰性群とHCV-RNA陽性群を比較した結果、陰性群の肝癌発生率は陽性群より低かった。試験薬投与終了後6ヵ月目のHCV-RNAが陰性の症例におけるHCV-RNA陰性化率の推移を表2に示した。各群におけるHCV-RNA陰性化率の推移に差はなかった。

以上の結果から、投与群間における有効性に差は認められなかった。

表2 HCV-RNA陰性化率の推移

時期 (投与 終了後)	Ⅰ群		Ⅱ群		Ⅲ群	
	陰性化例/解 析対象症例	陰性化率 [95%信頼区間]	陰性化例/解 析対象症例	陰性化率 [95%信頼区間]	陰性化例/解 析対象症例	陰性化率 [95%信頼区間]
12ヵ月	6/16	37.5% [15.2, 64.6]	15/25	60.0% [38.7, 78.9]	16/27	59.3% [38.8, 77.6]
24ヵ月	6/6	100.0% [54.1, 100.0]	13/14	92.9% [66.1, 99.8]	15/16	93.8% [69.8, 99.8]
36ヵ月	6/6	100.0% [54.1, 100.0]	11/12	91.7% [61.5, 99.8]	14/15	93.3% [68.1, 99.8]
48ヵ月	6/6	100.0% [54.1, 100.0]	13/13	100.0% [75.3, 100.0]	13/14	92.9% [66.1, 99.8]
60ヵ月	6/6	100.0% [54.1, 100.0]	9/9	100.0% [66.4, 100.0]	11/12	91.7% [61.5, 99.8]

機構は、本試験デザインではインターフェロン製剤非投与群が比較対照群として設定されておらず、本剤治療による肝癌発生抑制効果は明確に示されていないと考えるため、本試験と同様な背景を有するインターフェロン製剤の未治療症例のヒストリカルコントロールと比較した場合の本剤治療による肝癌発生抑制効果について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本試験の対象患者に類似した症例について発癌率を示した論文を検索した結果、肝線維化の程度別にインターフェロン未治療群及び治療群の発癌率を示した文献を確認した(Annals of Internal Medicine 1999; 131: 174-81)。ただし、論文中の症例にはジェノタイプ1高ウイルス量患者が含まれている可能性があり、また、C型代償性肝硬変患者とC型非代償性肝硬変患者の比率等も不明であるため厳密な比較はできないが、当該論文中の線維化レベルF4(肝硬変)の症例群の成績と本試験の成績を参考までに比較した。論文の成績では、人年法の計算によるインターフェロン未治療例の肝癌発現率は0.0788であり、インターフェロン治療例の0.0416と比して高い結果となった。またHCV-RNA陰性例と陽性例を比較した場合、それぞれ0.0049、0.0532であり、HCV-RNAの陰性化を認めた症例の方が肝癌発現率は低い結果であった。一方、本試験においては1人年当りの肝癌発現率は0.0454であり、論文中のインターフェロン未治療例の肝癌発現率0.0788と比べて低く、また、HCV-RNA陰性例と陽性例の肝癌発現率はそれぞれ0.0184、0.0611と陰性化例の方が低い点も論文中の結果と同様の傾向を示した。以上、インターフェロン治療例は未治療に比して肝癌発現リスクが低く、その傾向はHCV-RNAの陰性化を認めた症例において、より顕著であることが示唆された。

機構は、申請者の説明を了承した。

4-2. 製造販売後臨床試験(2)

承認時までの臨床試験において、高ウイルス量の患者での本剤投与終了後6ヵ月目のHCV-RNA陰性化率がウイルス量の少ない患者に比して低かった。そのため、適切な減量・休薬基準に基づく管理の下で、高用量(6×10⁶ IU/日)の治療期間を延長したときの有効性の向上について、本剤の適用対象全体(「セログループ1かつ高ウイルス量患者」以外)を対象に、製造販売後において臨床試験により探索することを、承認審査時に機構は申請者に対して指摘した。また、本剤の現行の減量・中止・休薬・投与再開基準(「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項参照)は類薬のデータを参考に設定されており、承認時までの臨床試験においてその妥当性は確認されていない。このため、上記の用法・用量の探索的試験に併せて製造販売後に確認するよう、承認審査時に機構は申請者に対して指摘した。申請者は、本指摘を受け、

総投与期間及び高用量投与期間を延長したときの有効性並びに安全性の検討、減量・投与中止基準の妥当性の検討を目的に本試験を開始した。本試験は、現在も実施中*であることから、今回は中間解析のデータを示す（* 2013 年 11 月終了予定）。

4-2-1. 試験計画の概要

試験の目的	総投与期間（投与回数）及び高用量（ 6×10^6 IU）投与期間を延長したときの、有効性、安全性並びに減量・投与中止基準の妥当性について検討する。									
試験予定期間	2006 年 10 月～2013 年 11 月									
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間比較試験									
目標症例数	237 例（各群 79 例）									
診断及び 組入れ基準	<p>HCV-RNA 量が 1 Meq/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）、或いは HCV セログループが 1 以外の C 型代償性肝硬変患者</p> <p>選択基準：以下の条件を全て満たす患者</p> <p>(1) 過去に測定された HCV セログループ（HCV ジェノタイプ）、及び登録前 12 週以内に bDNA プローブ法、アンプリコア HCV モニター法、又はコバス TaqMan HCV 法により測定された最新の HCV-RNA 量が下表のいずれかに該当する患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HCV-RNA 量</th> <th>セログループ 1 [1a, 1b]</th> <th>セログループ 1 以外 [1a, 1b 以外] [混合型も含む]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100 KIU/mL 未満 1 Meq/mL 未満 或いは 5.0 LogIU/mL 未満</td> <td>本臨床試験対象</td> <td>本臨床試験対象</td> </tr> <tr> <td>100 KIU/mL 以上 1 Meq/mL 以上 或いは 5.0 LogIU/mL 以上</td> <td>対象外</td> <td>本臨床試験対象</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 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</p> <p>(3) 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、以下の全ての条件を満たす患者</p> <p>①白血球数：3,000/mm³ 以上</p> <p>②血小板数：70,000/mm³ 以上</p> <p>(4) HBs 抗原陰性の患者</p> <p>(5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>(6) 本臨床試験薬の投与開始日から 2 週間以上の入院が可能な患者</p>	HCV-RNA 量	セログループ 1 [1a, 1b]	セログループ 1 以外 [1a, 1b 以外] [混合型も含む]	100 KIU/mL 未満 1 Meq/mL 未満 或いは 5.0 LogIU/mL 未満	本臨床試験対象	本臨床試験対象	100 KIU/mL 以上 1 Meq/mL 以上 或いは 5.0 LogIU/mL 以上	対象外	本臨床試験対象
HCV-RNA 量	セログループ 1 [1a, 1b]	セログループ 1 以外 [1a, 1b 以外] [混合型も含む]								
100 KIU/mL 未満 1 Meq/mL 未満 或いは 5.0 LogIU/mL 未満	本臨床試験対象	本臨床試験対象								
100 KIU/mL 以上 1 Meq/mL 以上 或いは 5.0 LogIU/mL 以上	対象外	本臨床試験対象								
試験薬の 用法・用量 投与期間	<p>試験薬：フェロン注射用 100 万、同 300 万、同 600 万</p> <p>用量及び投与方法：</p> <p>I 群：1 日 6×10^6 IU を 1 週間連日、以降 1 日 3×10^6 IU を 5 週連日、7 週目以降は 1 日 3×10^6 IU を週 3 回により、計 126 回静脈内投与又は点滴静注する。（総投与量 399×10^6 IU）</p> <p>II 群：1 日 6×10^6 IU を 1 週間連日、以降 1 日 3×10^6 IU を 5 週連日、7 週目以降は 1 日 3×10^6 IU を週 3 回により、計 168 回静脈内投与又は点滴静注する。（総投与量 525×10^6 IU）</p> <p>III 群：1 日 6×10^6 IU を 6 週間連日、7 週目以降は 1 日 3×10^6 IU を週 3 回により、計 168 回静脈内投与又は点滴静注する。（総投与量 630×10^6 IU [3～6 週目の間、週 6 回投与の場合 618×10^6 IU]）</p> <p>試験薬投与期間：34～50 週間 経過観察期間：24～48 週間</p>									
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：投与期間終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率</p> <p>副次評価項目：アンプリコア定性法に換算した投与期間終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率、投与期間終了後 24 週以内に ALT が正常化したときの 24 週間（168 日）以上の ALT 持続正常化率（登録前 24 週以内に基準値上限を超える ALT 値が認められた患者のみ）、HCV-RNA 持続陰性化率（投与終了時、投与終了 24 週後の HCV-RNA が共に陰性であった症例の比率）、アンプリコア定性法に換算した HCV-RNA 持続陰性化率</p> <p>安全性</p> <p>有害事象及び副作用について発現例数、発現率を集計する。</p>									

4-2-2. 有効性

本試験の主要評価項目である投与終了 24 週後の HCV-RNA 陰性化率は、I 群、II 群、及び III 群において、それぞれ 25.8%（8/31 例）、21.4%（6/28 例）、及び 29.2%（7/24 例）であり、中間解析時点での投与群間の有効性成績には差は認められなかった。

副次評価項目のうち ALT の持続正常化率は、I 群、II 群、及び III 群において、それぞれ 45.2%（14/31 例）、25.0%（7/28 例）、及び 41.7%（10/24 例）であり、中間解析時点での成績は II 群が他の投与群より低い傾向を示した。

4-2-3. 安全性

有害事象及び副作用は本試験薬を投与した全例に発現が認められた。その中でも、いずれかの投与群で50%以上の高い発現率を示した有害事象は、臨床症状としては「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「関節痛」、「悪寒」、「倦怠感」及び「発熱」であり、「鼻咽頭炎」以外のいずれもがインターフェロン治療で頻発するインフルエンザ様症状であった。また、「臨床検査」では、「血中アルブミン減少」、「顆粒球数減少」、「リンパ球数増加」、「単球数増加」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「白血球数減少」及び「尿中蛋白陽性」であり、血液学的検査に関する有害事象が多かった。

重篤な有害事象及び副作用は「臨床検査」に関連する項目の発現率が最も高く、なかでも「顆粒球数減少」は有害事象と副作用のいずれもがⅠ群、Ⅱ群及びⅢ群で、それぞれ54.8%、53.6%、及び37.5%であり、Ⅰ群及びⅡ群においては他の項目より高い発現率を示した。

また、「血中アルブミン減少」及び「血小板数減少」は有害事象と副作用のいずれも、Ⅰ群、Ⅱ群と比較してⅢ群における発現率が最も高かったが、他の項目は、発現例数が少ないこともあり、投与群間の発現率の違いに明確な傾向は認められなかった。

本試験実施計画書で本試験薬の減量等の基準に設定している「白血球数減少」、「好中球数減少」、及び「血小板数減少」に関する有害事象の発現率は、いずれも投与群間に明確な差を認めず、これらに起因する本試験薬の投与中止例は「好中球数減少」及び「血小板数減少」によるものがⅢ群に1例のみ認められた。

以上、中間解析時では有害事象等の発現率等の安全性に関する成績は、投与群間で明確な傾向を認めなかった。

機構の、製造販売後臨床試験(2)の中間解析結果に関する判断は、以下の通りである。

本中間解析時点において収集された症例数が少ないため、ウイルス量別の有効性を比較するまでには至っておらず、高ウイルス量の患者で、高用量の投与期間を延長したことによる有効性の向上は、現時点において示唆されていない。投与群間の安全性に大きな違いは認められていないが、現時点において収集された症例数が少ないため、本剤の減量・投与中止基準についても十分確認されたとは言い難い結果である。

一方、使用成績調査の結果において、本剤の高投与量($3 < \sim \leq 6 \times 10^6$ IU)層における副作用発現症例率が有意に高かった(「2-1. 安全性」の項参照)ものの、承認時までの発現症例率を上回することはなかった。また、総投与量別の安全性は統計学的に有意な差はなく、承認の用法・用量の範囲において本剤は臨床現場では適切に用量調節されているものと推察している。

以上より、製造販売後臨床試験(2)の中間解析結果の解釈には限界があるものの、現行の用法・用量、減量・投与中止基準について、現時点において特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

なお、本剤の『C型代償性肝硬変』に対する有効性の真のエンドポイントである「肝癌発生抑制効果」については、製造販売後臨床試験(1)の結果から示唆されており、承認時のリスク・ベネフィットバランスの評価が変わるものではないと判断している。

今後、製造販売後臨床試験(2)の最終成績の提出を待って、本剤の総投与期間及び高用量投与期間を延長したときの有効性並びに安全性の検討、減量・投与中止基準の妥当性について再度、検討することとした。また、製造販売後臨床試験(2)の安全性及び有効性に関する最終解析結果は、医療現場へ適切に情報提供されることが必要である。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品副作用・感染症症例報告書にて申請者が報告した副作用は358例548件であり、感染症症例はなかった。その内訳は、「使用上の注意」から予測できない(以下「未知の」という。)副作用が34例50件、既知の重篤な副作用が340例498件であった。

上記症例のうち、転帰が死亡の症例は6例17件(副作用名:「肺炎」2件等)であった。いずれの症例も本剤との関連性が不明又は副作用が直接の死因とは考えられない症例等であり、現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。

未知の副作用のうち、これまで発現した非重篤例も含めて報告件数の多い副作用について申請者は検討した。「膀胱炎」はこれまで発現した非重篤例も含めて12件集積された。9件に関しては、本剤投与中に回復した症例、膀胱炎の既往を有する症例、情報不足の症例、合併症（糖尿病）の影響も考えられる症例であったが、残り3件は本剤の関与が疑われた。「脳膿瘍、皮下組織膿瘍、筋膿瘍」については、「膿瘍、肝膿瘍、肺膿瘍、硬膜外膿瘍」と合わせて「膿瘍」として8件が集積された。5件は基礎疾患や併用薬剤の影響も否定できない症例であったが、残り3件中2件は本剤以外の被疑要因が認められなかったこと、1件は本剤投与前から腰痛を訴えており、本剤投与前から「筋膿瘍」を発症していた可能性があったものの、本剤投与開始後にCRP値の上昇が認められていることから、これら3件は本剤の関与が疑われた。「眼の違和感」8件のうち、4件は本剤投与継続中に無処置で回復していることから本剤との関連性は不明であり、1件は本剤との関連性を評価するための情報が不足していたが、残り3件は本剤以外に被疑要因がなく、本剤の関与が否定できなかった。「リンパ節症」5件のうち、2件は感冒に伴うリンパ節腫脹と考えられたが、残り3件は本剤以外に被疑要因がなく、本剤の関与は否定できなかった。「注射部位潰瘍」は、これまで発現した非重篤例も含めて4件集積された。いずれも皮膚の悪性黒色腫の症例であり、1件は本剤との関連性を評価するための情報が不足していたが、残り3件については本剤の関与が疑われた。以上より、申請者は「膀胱炎」、「膿瘍」、「眼の違和感」、「リンパ節症」、及び「注射部位潰瘍」を「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記予定である。その他の未知の副作用については、いずれも報告件数が少ないため、今後の発現状況を鑑みて対応すると申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は報告されなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に、申請者が厚生労働省/機構に報告した研究報告等はなかった。

8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は天然型インターフェロン ベータ製剤であり、2010年4月現在、日本以外の国において発売されていない。再審査期間中に、本剤の使用に関して、国内において重大な措置がとられたことはなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号のイからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。