

再審査報告書

平成 30 年 1 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、 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、</p> <p><u>(1) 血中 HCV-RNA 量が高値の患者</u> <u>(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</u></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> |
| 承認の 用法・用量 | <p>膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫</p> <p>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><u>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</u> <u>静脈内投与又は点滴静注</u> <u>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。</u> <u>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。</u></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) 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</p> |

| | |
|-------|---|
| | 際単位で投与を開始し、投与後6週間までは1日300万～600万国単位を連日、以後1日300万国単位を週3回静脈内投与又は点滴静注する。 |
| 承認年月日 | ① 平成21年7月3日 ② 平成21年10月16日（リバビリンとの併用） |
| 再審査期間 | 4年 |

下線部：今回の再審査対象

| 販売名 | レベトールカプセル 200 mg* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|--------|-----------|--|--|--------|-----|-----|----------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|--------|------------|----------|--------|--------|-------|-----------|--|--|--------|-----|-----|----------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|--------|------------|----------|--------|--------|-------|-----------|--|--|--------|-----|-----|----------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|--------|
| 有効成分名 | リバビリン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 申請者名 | MSD株式会社 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認の効能・効果 | <p>1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの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</p> <p>(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>2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) セログループ2（ジェノタイプ2）の患者</p> <p>(2) セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しない患者</p> <p>4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認の用法・用量 | <p>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>・インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え 80 kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg を超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合</p> <p>(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が14 g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え 80 kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg を超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が14 g/dL未満のC型代償性肝硬変の患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>400 mg</td> <td>200 mg</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg を超え 80 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> </tbody> </table> | 患者の体重 | リバビリンの投与量 | | | 1日の投与量 | 朝食後 | 夕食後 | 60 kg 以下 | 600 mg | 200 mg | 400 mg | 60 kg を超え 80 kg 以下 | 800 mg | 400 mg | 400 mg | 80 kg を超える | 1,000 mg | 400 mg | 600 mg | 患者の体重 | リバビリンの投与量 | | | 1日の投与量 | 朝食後 | 夕食後 | 60 kg 以下 | 600 mg | 200 mg | 400 mg | 60 kg を超え 80 kg 以下 | 800 mg | 400 mg | 400 mg | 80 kg を超える | 1,000 mg | 400 mg | 600 mg | 患者の体重 | リバビリンの投与量 | | | 1日の投与量 | 朝食後 | 夕食後 | 60 kg 以下 | 400 mg | 200 mg | 200 mg | 60 kg を超え 80 kg 以下 | 600 mg | 200 mg | 400 mg |
| 患者の体重 | リバビリンの投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1日の投与量 | 朝食後 | 夕食後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 kg 以下 | 600 mg | 200 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 kg を超え 80 kg 以下 | 800 mg | 400 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 80 kg を超える | 1,000 mg | 400 mg | 600 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者の体重 | リバビリンの投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1日の投与量 | 朝食後 | 夕食後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 kg 以下 | 600 mg | 200 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 kg を超え 80 kg 以下 | 800 mg | 400 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 80 kg を超える | 1,000 mg | 400 mg | 600 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者の体重 | リバビリンの投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1日の投与量 | 朝食後 | 夕食後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 kg 以下 | 400 mg | 200 mg | 200 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 kg を超え 80 kg 以下 | 600 mg | 200 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | 80 kg を超える | 800 mg | 400 mg | 400 mg |
|-------|--|--------|--------|--------|
| 承認年月日 | ① 平成 16 年 10 月 22 日 ② 平成 17 年 12 月 22 日 (効能・効果、用法・用量を一部変更) ③ <u>平成 21 年 10 月 16 日 (インターフェロン ベータとの併用)</u> ④ 平成 23 年 12 月 22 日 (C 型代償性肝硬変の効能追加) ⑤ 平成 27 年 7 月 29 日 (ソホスブビルとの併用) ⑥ 平成 28 年 9 月 28 日 (オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用) ⑦ 平成 29 年 3 月 24 日 (ソホスブビルとの併用の効能・効果、用法・用量を一部変更) | | | |
| 再審査期間 | 4 年 | | | |
| 備考 | * レベトールカプセル 200 mg は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にジェリング・ブラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。 | | | |

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、フェロン注射用 100 万、同注射用 300 万及び同注射用 600 万（以下、「フェロン」）とレベトールカプセル 200 mg（以下、「レベトール」）との併用（以下、「本併用療法」）について、使用実態下における精神神経症状など副作用発現に関する安全性を主に検討し、あわせて有効性も検討することを目的に、目標症例数を 200 例以上とし、平成 22 年 4 月から平成 27 年 2 月までの 5 年間に中央登録方式にて実施され、国内 196 施設から 702 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、治験として実施されていた、インターフェロンアルファ製剤に不耐容の C 型慢性肝炎患者を対象としたフェロンとレベトールとの併用試験が、承認日から製造販売後臨床試験に切り替えて実施された。治験実施 25 施設 58 例のうち 20 施設 46 例（12 例は承認前に症例報告書の作成が完了していた）が製造販売後臨床試験症例として収集された。なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 702 例から、計 22 例（本併用療法非実施 3 例、重複 2 例、契約違反 6 例、登録違反 14 例、不適格施設 2 例、重複あり）を除外した 680 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 76.5 %（520/680 例）であった。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率は承認時までの試験の副作用発現率 100 %（174/174 例）ほど高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」56.8 %（386/680 例）、「臨床検査」28.7 %（195/680 例）、「腎および尿路障害」18.8 %（128/680 例）、「精神障害」16.6 %（113/680 例）、「代謝および栄養障害」14.3 %（97/680 例）、「血液およびリンパ系障害」11.9 %（81/680 例）、「皮膚および皮下組織障害」10.6 %（72/680 例）、「胃腸障害」8.2 %（56/680 例）、「神経系障害」5.4 %（37/680 例）で、発現した主な副作用は発熱 373 件、蛋白尿 127 件、好中球数減少 87 件、貧血 77 件、不眠症 73 件、血小板数減少 71 件、白血球数減少 68 件、食欲減退 61 件、うつ病 43 件、ヘモグロビン減少 41 件、そう痒症 40 件であり、承認時までの試験

と同様の発現傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 15 例中 12 例に副作用が 55 件認められ、主な副作用は、発熱 11 件、蛋白尿 5 件、食欲減退、不眠症各 4 件、倦怠感、血小板数減少各 3 件、うつ病、白血球数減少各 2 件であったが、特に安全性解析対象症例と異なる傾向は認められなかった。

本併用療法は発熱の副作用発現率が他の副作用に比して高いことから、全副作用についての解析とともに、発熱を除いた副作用全体についての解析も合わせて実施された。

解析に用いられた患者背景要因は、使用理由、性別、患者年齢、フェロン 1 日平均投与量、レベトール 1 日平均投与量、レベトール比体重投与量、レベトール 1 日最大投与量、フェロン総投与量、レベトール総投与量、総併用期間、フェロン投与経路、併用薬剤（有無）、併用薬剤（薬剤別）、合併症（有無）、合併症（疾患別）、アレルギー特異体質（有無）、罹病期間、診療区分、併用前ヘモグロビン値、併用前白血球数、併用前血小板数である。なお、併用薬剤（薬剤別）は併用していた症例数が多い上位 5 薬剤について、合併症（疾患別）は合併していた症例数が多い上位 5 疾患について、それぞれ解析された。

その結果、全副作用の解析では、使用理由、性別、併用薬剤（有無）、併用薬剤（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、併用薬剤（ウルソデオキシコール酸）、併用薬剤（ジクロフェナクナトリウム）、併用薬剤（エチゾラム）、合併症（高血圧）、合併症（不眠症）、合併症（高脂血症）、罹病期間で差が認められた。発熱を除いた解析では、性別、フェロン総投与量、レベトール総投与量、総併用期間、フェロン投与経路、併用薬剤（有無）、併用薬剤（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、併用薬剤（ウルソデオキシコール酸）、併用薬剤（ジクロフェナクナトリウム）、併用薬剤（エチゾラム）、合併症（有無）、合併症（不眠症）、合併症（高脂血症）で差が認められた。

使用理由では全副作用の解析において「肝硬変」96.0 %（24/25 例）が「C 型慢性肝炎」75.7 %（496/655 例）より高い傾向が認められたが、発熱を除いた解析では差が認められなかった。発熱がみられた症例はいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。

性別では全副作用、発熱を除いた解析のいずれにおいても「女性」（81.9 %（307/375 例）、68.0 %（255/375 例）〔全副作用の解析、発熱を除いた解析の順、以下同様〕）が「男性」（69.8 %（213/305 例）、52.5 %（160/305 例））より高い傾向が認められた。これは、「女性」において、副作用の発現が比較的低いフェロン総投与量「1 億国際単位以下」の割合が少ないことが一因であると推測された。

フェロン総投与量では発熱を除いた解析において「1 億国際単位超 4 億国際単位以下」67.3 %（105/156 例）、「4 億国際単位超 8 億国際単位以下」65.1 %（136/209 例）及び「8 億国際単位超」64.1 %（125/195 例）が「1 億国際単位以下」40.8 %（49/120 例）より高い傾向にあり、レベトール総投与量では発熱を除いた解析において「40,000mg 超 100,800mg 以下」66.0 %（95/144 例）、「100,800mg 超 134,400mg 以下」64.5 %（60/93 例）及び「134,400mg 超」64.4 %（159/247 例）が「40,000 mg 以下」51.6 %（100/194 例）より高い傾向が認められた。原因は特定できなかったが、薬剤投与量が多い区分で副作用発現率が高いことに起因するものと推測された。総併用期間では発熱を除いた解析において「42 日超 268 日以下」66.3 %（205/309 例）が「14 日以下」43.7 %（38/87 例）、「14 日超 28 日以下」50.9 %（29/57 例）、「28 日超 42 日以下」50.0 %（10/20 例）より高い傾向が認められ、「268 日超 336 日以下」64.8 %（57/88 例）、「336 日超」63.9 %（76/119 例）も同様に高かった。これは、本併用療法の実施期間が長いことにより副作用発現率が高くなったものと推

測された。フェロン投与経路では発熱を除いた解析において「静注+点滴静注」81.0% (51/63例)が「静注」64.5% (98/152例)、「点滴静注」57.3% (266/464例)より高い傾向が認められた。これは、「静注+点滴静注」において、副作用の発現が比較的低いフェロン総投与量「1億国際単位以下」の割合が少ないことが一因であると推測された。

併用薬剤（有無）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「有」（79.7% (498/625例)、64.2% (401/625例)）が「無」（40.0% (22/55例)、25.5% (14/55例)）より高い傾向が認められた。これは、「有」において、副作用の発現が比較的低いフェロン総投与量「1億国際単位以下」の割合が少ないことが一因であると推測された。また、併用薬剤有無別の総併用期間の内訳をみると、併用期間の長い「268日超336日以下」、「336日超」の割合が大きく、副作用発現率の高い総併用期間が長い症例を多く含むことが一因であると推測された。

併用薬剤（ロキソプロフェンナトリウム水和物）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「有」（85.3% (261/306例)、68.6% (210/306例)）が「無」（69.3% (259/374例)、54.8% (205/374例)）より高い傾向が認められた。これは、ロキソプロフェンナトリウム水和物が発熱などの副作用の治療薬剤として使用されたことが一因であると推測された。

併用薬剤（ウルソデオキシコール酸）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「有」（86.2% (106/123例)、71.5% (88/123例)）が「無」（74.3% (414/557例)、58.7% (327/557例)）より高い傾向が認められた。これは、併用「有」において、副作用の発現が比較的多かった併用期間の長い「336日超」の割合が大きいたことが一因であると推測された。

併用薬剤（ジクロフェナクナトリウム）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「有」（93.6% (102/109例)、72.5% (79/109例)）が「無」（73.2% (418/571例)、58.8% (336/571例)）より高い傾向が認められた。これは、「有」において、ジクロフェナクナトリウムが発熱などの副作用の治療薬剤として使用されたことに加え、フェロン総投与量にて副作用の発現が比較的低い「1億国際単位以下」の割合が少ないことが一因であると推測された。

併用薬剤（エチゾラム）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「有」（89.7% (78/87例)、85.1% (74/87例)）が「無」（74.5% (442/593例)、57.5% (341/593例)）より高い傾向が認められた。これは、エチゾラム併用「有」では、エチゾラムの適応疾患である不安、うつ病、不眠症の副作用の発現が比較的多く見られ、その治療にエチゾラムが使用されたためであると考えられた。また、エチゾラム併用「有」では、副作用が比較的多く見られたフェロン総投与量の多い「4億国際単位超8億国際単位以下」の割合が大きいたことも一因であると推測された。

合併症（有無）では発熱を除いた解析において、「有」63.8% (346/542例)が「無」50.0% (68/136例)より高い傾向が認められた。これは、「有」において、副作用が比較的多く見られた併用薬剤「有」の割合が大きいたことが一因であると推測された。

合併症（高血圧）では全副作用の解析において「有」82.6% (142/172例)が「無」74.5% (377/506例)より高い傾向が認められた。これは、「有」において、副作用が比較的多く見られた併用薬剤「有」の割合が大きいたことが一因であると推測された。

合併症（不眠症）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「有」（87.8% (137/156例)、75.6% (118/156例)）が「無」（73.2% (382/522例)、56.7% (296/522例)）より高い傾向が認められた。これは、「有」において、副作用が比較的多く見られた併用薬剤「有」の割合が大きいたことが一因であると推測された。

合併症（高脂血症）では、全副作用、発熱を除いた解析においてそれぞれ「無」（78.4 %（479/611 例）、62.9 %（384/611 例））が「有」（59.7 %（40/67 例）、44.8 %（30/67 例））より高い傾向が認められた。これは、「無」において、副作用が比較的多く見られた総併用期間の長い症例の割合が大きいことが一因であると推測された。

罹病期間では全副作用の解析において「2 年超 5 年以下」63.2 %（36/57 例）が、「1 年以下」74.2%（23/31 例）、「1 年超 2 年以下」81.0%（17/21 例）、「5 年超 10 年以下」78.9%（86/109 例）、「10 年超」82.2%（185/225 例）より低い傾向が認められた。発熱を除いた解析では差が認められなかったことから、発熱のみを発現した症例について検討したが、一定の傾向は認められず、差が認められた理由は不明であった。

以上、差が認められた項目が散見されたものの、特段問題となるような傾向は認められておらず、現時点で対応を要するとは考えていない。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 222 例（併用開始前 1 ヶ月以内の HCV-RNA が陰性又は検査データがないもの 160 例、肝硬変を伴うもの 25 例、本併用療法開始前 4 週以内にインターフェロン（以下、「IFN」）治療を行っている 63 例、本併用療法の開始前にフェロンあるいはレボトールが単独投与されている 21 例、本併用療法の開始から 24 週以内で継続中である 13 例、重複あり）を除いた 458 例が解析対象とされた。さらに、併用終了 24 週後の抗ウイルス効果については、合計 270 例（本併用療法終了 24 週後以降の HCV-RNA データがない 169 例、本併用療法開始日から終了 24 週後以降で採用した HCV-RNA データの測定日までに IFN 治療を行っている 80 例、本併用療法の終了後も継続してフェロン又はレボトールを投与している 80 例、重複あり）を除いた 188 例が解析対象とされた。

併用終了 24 週後の抗ウイルス効果の HCV-RNA 陰性化率（以下、「SVR¹率」）は 69.2 %（130/188 例）、併用終了時の抗ウイルス効果の有効率は 59.3 %（178/300 例）であった。また、判定不能症例を母数に含めた有効率では、併用終了 24 週後の抗ウイルス効果の有効率が 28.4 %（130/458 例）、併用終了時の抗ウイルス効果の有効率は 38.9 %（178/458 例）であった。なお、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、承認時の第 III 相試験である 532RBV01 試験（20 歳以上の C 型慢性肝炎患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験）での併用終了 24 週後の SVR 率は 31.9%（37/116 例）であり、本調査での併用終了 24 週後の SVR 率 69.2% はそれを下回るものではなかった。有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、フェロン 1 日平均投与量、レボトール 1 日平均投与量、レボトール比体重投与量、レボトール 1 日最大投与量、フェロン総投与量、レボトール総投与量、総併用期間、フェロン投与経路、併用薬剤（有無）、併用薬剤（薬剤別）、合併症（有無）、合併症（疾患別）、アレルギー特異体質（有無）、罹病期間、診療区分、HCV セログループ、HCV ジェノタイプ、併用前 HCV-RNA 量、併用前アラニン

¹ Sustained virological response

アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）値の 21 項目について患者背景要因別に解析が行われた。なお、併用薬剤（薬剤別）は併用していた症例数が多い上位 5 薬剤について、合併症（疾患別）は併用していた症例数が多い上位 5 疾患について、それぞれ解析された。

SVR 率については、年齢、レベトール 1 日平均投与量、レベトール 1 日最大投与量、併用薬剤（ウルソデオキシコール酸）、HCV セログループ、HCV ジェノタイプ、併用前 ALT 値の 7 項目で差が認められた。

年齢では、「70 歳以上」58.6%（17/29 例）、「60 歳以上 69 歳以下」62.9%（39/62 例）、「50 歳以上 59 歳以下」71.4%（35/49 例）及び「40 歳以上 49 歳以下」74.3%（26/35 例）が「30 歳以上 39 歳以下」100%（11/11 例）及び「20 歳以上 29 歳以下」100%（2/2 例）より低い傾向が認められた。これは、年齢の高い区分において、IFN 治療の効果が比較的低い HCV セログループ 1 の割合が大きかったことが一因であると推測された。

レベトール 1 日平均投与量では「600mg 以下」63.5%（73/115 例）が「600mg 超 800mg 以下」77.5%（55/71 例）及び「800mg 超 1000mg 以下」100%（1/1 例）より、レベトール 1 日最大投与量では「400mg 未満」50.0%（1/2 例）、「400mg」57.1%（4/7 例）及び「600mg」63.8%（67/105 例）が「800mg」77.8%（56/72 例）及び「1000mg」100%（2/2 例）よりそれぞれ低い傾向が認められたが、これは、レベトール投与量が少ないことに伴う有効率の低下と推測された。

併用薬剤（ウルソデオキシコール酸）では、「有」42.3%（11/26 例）が「無」73.5%（119/162 例）より低い傾向が認められた。これは、「有」において、IFN 治療の効果が比較的高い HCV ジェノタイプ「2a」及び「2b」の割合が小さいことが一因であると推測された。

HCV セログループでは、「1」61.3%（38/62 例）が「2」87.8%（43/49 例）及び「他」85.7%（6/7 例）より低い傾向が認められた。これは、既に知られている、HCV セログループ「1」では IFN 治療の効果が比較的低いとの事実と矛盾するものではなかった。

HCV ジェノタイプでは、「1b」48.0%（36/75 例）が「2a」88.6%（39/44 例）及び「2b」73.7%（14/19 例）より低い傾向が認められた。これは、既に知られている、HCV ジェノタイプ「1b」では IFN 治療の効果が比較的低いとの事実と矛盾するものではなかった。

併用前 ALT 値では、「50IU 以下」61.7%（58/94 例）及び「50IU 超 100IU 以下」71.7%（38/53 例）が「100IU 超」82.5%（33/40 例）より低い傾向が認められた。これは、併用前 ALT 値が低い区分において、IFN 治療の効果が比較的低い HCV セログループ 1 の割合が大きいたことが一因であると推測された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦、小児症例は収集されず、また、本併用療法の対象患者がすべて肝機能障害を有する患者であるため、これについての検討は行なわれていない。長期使用患者については、48 週を超える長期使用患者が抽出され、本併用療法の有効性について検討された。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例 680 例のうち高齢者（65歳以上）の症例は 235 例で、全体の 34.6%（235/680 例）であった。「65歳以上」の副作用発現率は 78.7%（185/235 例）で「65歳未満」75.3%（333/442 例）との間に差は認められなかった。発熱を除いた解析においても、「65歳以上」の副作用発現率 62.6%（147/235 例）は「65歳未満」60.2%（266/442 例）との間に差は認められなかった。有効性について投与終了 24 週後の SVR 率は、「65歳以上」60.3%（35/58 例）と「65歳未満」73.1%（95/130 例）との間に差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 680 例のうち腎機能障害「有」は 20 例で、全体の 2.9%（20/680 例）であった。腎機能障害「有」の副作用発現率は 80.0%（16/20 例）であり、腎機能障害「無」76.3%（500/655 例）との間に差は認められなかった。発熱を除いた解析において、腎機能障害「有」の副作用発現率は 75.0%（15/20 例）であり、腎機能障害「無」60.5%（396/655 例）よりやや高かったが、「有」の例数が限られていることもあり特定の傾向は見いだせなかった。有効性について投与終了 24 週後の SVR 率は、腎機能障害「有」100%（4/4 例）は腎機能障害「無」68.3%（125/183 例）よりやや高かったが、「有」の例数が限られていることもあり特定の傾向は見いだせなかった。

長期投与に関する情報：安全性解析対象症例 680 例のうち 48 週を超える長期使用をした症例は 119 例で、全体の 17.5%（119/680 例）であった。長期使用「有」の副作用発現率は 78.2%（93/119 例）であり、長期使用「無」76.1%（427/561 例）との間に差は認められなかった。発熱を除いた解析においても、長期使用「有」の副作用発現率は 63.9%（76/119 例）であり、長期使用「無」60.4%（339/561 例）との間に差は認められなかった。有効性について投与終了 24 週後の SVR 率は、長期使用「有」69.4%（34/49 例）と長期使用「無」69.1%（96/139 例）との間に差は認められなかった。本調査の併用終了時の抗ウイルス効果解析対象 300 例について、長期使用「無」56.4%（137/243 例）が長期使用「有」71.9%（41/57 例）より SVR 率が低い傾向が認められた。これは、長期使用「無」において、IFN 治療の効果が比較的低い HCV セログループ 1 の割合が大きいことが一因であると推測された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害）及び長期投与患者の安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

3-1. 安全性

承認前より実施されていた、532RBV02 試験は、承認日（平成 21 年 10 月 16 日）から製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）に切り替えて継続して実施された。全 58 例が安全性解析対象症例であり、すべての症例に副作用の発現が認められた。重篤な副作用は 6 例 7 件で、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

主な副作用は、臨床症状では発熱 98.3%（57/58 例）、倦怠感 86.2%（50/58 例）、悪寒 84.5%（49/58 例）、頭痛 79.3%（46/58 例）、食欲不振 55.2%（32/58 例）及び関節痛 53.4%（31/58 例）であり、これらはいずれもインターフェロン治療にて頻発する副作用であった。血液学的検査では、好中球数減少 81.0%（47/58 例）、ヘマトクリット減少 79.3%（46/58 例）、ヘモグロビン減少 79.3%（46/58 例）、白血球数減少 77.6%（45/58 例）、赤血球数減少 74.1%（43/58 例）、血小板数減少 70.7%（41/58 例）

例)、網状赤血球数増加 70.7 % (41/58 例)、リンパ球百分率増加 62.1 % (36/58 例) 及び単球百分率増加 60.3 % (35/58 例) であり、血液生化学的検査では血中カルシウム減少 53.4 % (31/58 例)、尿検査では尿中蛋白陽性 58.6 % (34/58 例) であった。

投与開始 24 週までに投与を中止されたのは 5 例で、4 例 (6 件) が有害事象 (胃腸炎、痔出血、胃癌、倦怠感、薬疹、睡眠障害) によるもの、1 例 (合併症である神経症による) は被験者の協力が得られず治験継続が困難と医師が判断し投与を中止したものであった。うつ病等の精神障害に関する有害事象の発現又は悪化による投与中止例は認められなかった。

臨床的に重要な異常である白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、うつ状態と減量・休薬及び投与中止との関係については、ヘモグロビン減少 1 例のみで両薬剤を中止し、白血球数減少 2 例、好中球数減少 17 例、血小板数減少 1 例でフェロンを減量し、ヘモグロビン減少 17 例 (このうち 1 例は前述の中止に先立ち減量した症例) でレベトールを減量した。うつ状態については、1 例で両薬剤を減量、別の 1 例で両薬剤を休薬した。精神医学的評価として「ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)」の総スコア、及び「ベック抑うつ尺度 (BDI-II)」の総スコアの推移と変化量を用いて検討したところ、投与開始直前と比較して明確な変化は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2. 有効性

安全性解析対象 58 例からの除外例はなく、58 例が有効性解析対象とされた。本試験における有効性は、投与終了 24 週後の SVR 率、投与開始 24 週後、投与終了時及び投与終了 12 週後の HCV-RNA 陰性化率、投与終了 24 週後の ALT 正常化率により評価され、それぞれ陰性化もしくは正常化した症例が有効例とされた。

投与終了 24 週後の SVR 率は 22.4 % (13/58 例)、投与開始 24 週後の HCV-RNA 陰性化率は 44.8 % (26/58 例) であり、投与終了時の HCV-RNA 陰性化率は 46.6 % (27/58 例)、投与終了 12 週後の HCV-RNA 陰性化率は 22.4 % (13/58 例)、投与終了 24 週後の ALT 正常化率は 53.5 % (31/58 例) であった。なお、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、本試験における投与終了 24 週後の SVR 率は、承認時の第 III 相試験である 532RBV01 試験での投与終了 24 週後の SVR 率 18.7% (17/91 例) より高かった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、SVR 率についてサブグループ解析が実施された。性別では、「男性」17.4 % (4/23 例)、「女性」25.7 % (9/35 例)、年齢では、「65 歳未満」28.2 % (11/39 例)、「65 歳以上」10.5 % (2/19 例)、体重では、「50 kg 以下」28.6 % (4/14 例)、「50 kg 超 60 kg 以下」30.4 % (7/23 例)、「60 kg 超 80 kg 以下」10.0 % (2/20 例) において差が認められたが、例数が少なく特定の傾向は見いだせなかった。

血小板数では、「 $12 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満」0 % (0/13 例)、「 $12 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上 $14 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満」16.7 % (2/12 例)、「 $14 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上 $16 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満」0 % (0/8 例) が、「 $16 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上 $18 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満」42.9 % (3/7 例)、「 $18 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上 $20 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満」57.1 % (4/7 例)、「 $20 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上」36.4 % (4/11 例) より SVR 率が低い傾向が認められた。また、投与開始前の HCV-RNA 量

では、「500 KIU/mL 以上 1,500 KIU/mL 未満」18.2 % (2/11 例)、「1,500 KIU/mL 以上 2,500 KIU/mL 未満」16.7 % (2/12 例)、「2,500 KIU/mL 以上」17.9 % (5/28 例)が「100 KIU/mL 以上 500 KIU/mL 未満」57.1 % (4/7 例)より SVR 率が低い傾向が認められた。これらの要因は不明であるが、血小板数と HCV-RNA 量の各区分の症例数が限られていることもあり、血小板数と HCV-RNA 量が本剤の治療成績に影響を及ぼす因子であると結論付けることは困難であると考えられる。その他のサブグループ (ALT、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、合併症有無、既往歴有無、IFN α 投与困難の根拠、レベトール規定投与量、慢性肝炎の根拠、IFN 治療歴)においては、一定の傾向、特記すべき事項はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査で 175 例 257 件、製造販売後臨床試験で 1 例 1 件、自発報告で 30 例 46 件、他社が実施した治験で 3 例 5 件の計 209 例 309 件であった。

器官別大分類別の報告件数は、「臨床検査」134 例 171 件、「精神障害」14 例 28 件、「血液およびリンパ系障害」23 例 25 件、「腎および尿路障害」15 例 18 件、「代謝および栄養障害」13 例 15 件、「感染症および寄生虫症」9 例 11 件、「眼障害」7 例 10 件、「心臓障害」6 例 7 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」5 例 5 件、「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例 5 件、「胃腸障害」4 例 4 件、「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)」3 例 4 件、「神経系障害」3 例 3 件、「内分泌障害」、「耳および迷路障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 1 例 1 件であった。

「臨床検査」の内訳は、好中球数減少 72 件、白血球数減少 43 件、血小板数減少 27 件、ヘモグロビン減少 7 件、血中アルブミン減少及び赤血球数減少が各 6 件、血中ブドウ糖増加 3 件、総蛋白減少 2 件、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中カリウム増加、顆粒球数減少及び白血球数増加が各 1 件であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用 (以下、「既知の副作用」)であった。転帰は、白血球数減少 6 件、好中球数減少 3 件、血中ブドウ糖増加 1 件では未回復、血中カリウム増加、好中球数減少及び白血球数減少各 1 件では不明であったが、他の 158 件は回復又は軽快であった。

「精神障害」の内訳は、うつ病 9 件、攻撃性、怒り、不安及び幻聴が各 2 件、無感情、譫妄、妄想、幻覚、幻視、不眠症、被害妄想、人格変化、徘徊癖、自殺念慮及び自殺企図が各 1 件であった。転帰は、うつ病 3 件、不安、幻聴、幻視各 1 件は不明であったが、他の 22 件は回復又は軽快であった。使用上の注意から予測できない副作用 (以下、「未知の副作用」)は、怒り、妄想、被害妄想、人格変化、徘徊癖であった。これらのうち、妄想、被害妄想はフェロン単独療法で既に使用上の注意に記載されており、本併用療法においても関連性が疑われるものが 1 件、関連性が否定できないものが 1 件と計 2 件集積されたことから、平成 26 年 7 月に添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」の項に、「妄想」が追加された。怒りについては本併用療法との関連性が疑われるものが 1 件、関連性が否定できないものが 2 件と計 3 件集積されたことから、平成 26 年

7月に添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」の項に、「怒り」が追加記載された。人格変化、徘徊癖については、例数が少ないことから、今後の発現状況をみて対応することとした。

「血液およびリンパ系障害」の内訳は、貧血 15 件、溶血性貧血、溶血性尿毒症症候群及び汎血球減少症が各 2 件、播種性血管内凝固、好中球減少症、血栓性微小血管症及び血栓性血小板減少性紫斑病が各 1 件であった。転帰は、播種性血管内凝固 1 件は死亡、貧血 2 件は未回復、貧血、汎血球減少症、血栓性微小血管症及び血栓性血小板減少性紫斑病の各 1 件は不明であったが、他の 18 件は回復又は軽快であった。転帰が死亡であった播種性血管内凝固の症例は、敗血症性ショックも発現した症例であった。

未知の副作用は、播種性血管内凝固、汎血球減少症、血栓性微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病であった。これらのうち、汎血球減少症は、フェロン単独療法ではすでに使用上の注意に記載されているが、本併用療法では詳細情報が不足しており因果関係を評価することができないことから、現時点での汎血球減少症に対する措置は不要と判断し、今後の発現状況をみて対応することとした。血栓性微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病については同様の理由により、播種性血管内凝固については例数が少ないことから、今後の発現状況をみて対応することとした。

「腎および尿路障害」の内訳は、蛋白尿 8 件、ネフローゼ症候群 5 件、急性腎不全、腎機能障害各 2 件、腎尿細管壊死 1 件であった。転帰は、蛋白尿 2 件は未回復であったが、他の 16 件は回復又は軽快であった。未知の副作用は、急性腎不全、腎尿細管壊死、腎機能障害であった。これらのうち、急性腎不全はフェロン単独療法ではすでに使用上の注意に記載されているが、急性腎不全、腎機能障害については本併用療法との関連性が不明であり、腎尿細管壊死については例数が少ないことから、これらに対する措置は不要と判断し、今後の発現状況をみて対応することとした。

「代謝および栄養障害」の内訳は、糖尿病 5 件、食欲減退 3 件、低アルブミン血症 2 件、高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症、低蛋白血症各 1 件であった。転帰は、低蛋白血症 1 件は未回復であったが、残りの 14 件は回復又は軽快であった。未知の副作用は低カリウム血症であったが、例数が少ないことから現時点での低カリウム血症に対する措置は不要と判断し、今後の発現状況をみて対応することとした。

「感染症および寄生虫症」の内訳は、菌血症、蜂巣炎各 2 件、細菌性髄膜炎、敗血症、敗血症性ショック、腰筋膿瘍、細菌性肺炎、感染性脊椎炎、感染性胸水各 1 件であった。転帰は、敗血症性ショック 1 件は死亡であったが、他の 10 件は回復又は軽快であった。

死亡例では、敗血症性ショックと診断されて本併用療法が中止となり、中止翌日に播種性血管内凝固が発現し、3 日後に多臓器不全のため死亡に至った。敗血症性ショック発現日のフェロン投与前に発熱がみられていたため何らかの感染症が存在した可能性は否定できないが、本併用療法開始後に発現して他に疑われる要因がなく、本併用療法が敗血症性ショック、播種性血管内凝固の発現に関与した可能性は否定できないと考えられた。菌血症、敗血症、敗血症性ショックについては、平成 25 年 6 月に添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「敗血症：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追加記載した。

未知の副作用は、細菌性髄膜炎、腰筋膿瘍、感染性脊椎炎、感染性胸水であった。これらのうち、腰筋膿瘍については、フェロン単独療法ではすでに使用上の注意の「その他の副作用」の項

に「膿瘍」として記載されているが本併用療法で発現した 1 件は、本併用療法との関連性が不明であることから、今後の発現状況をみて対応することとした。細菌性髄膜炎、感染性脊椎炎、感染性胸水については例数が少ないことから今後の発現状況をみて対応することとした。

「眼障害」の内訳は、網膜静脈閉塞 3 件、網膜動脈閉塞、網膜症各 2 件、網膜出血、視神経障害、潰瘍性角膜炎各 1 件であった。転帰は、網膜動脈閉塞 2 件、網膜静脈閉塞 1 件は回復したが後遺症あり、視神経障害 1 件は未回復、網膜静脈閉塞 1 件は不明であったが、他の 5 件は回復又は軽快であった。未知の副作用は網膜動脈閉塞、視神経障害、潰瘍性角膜炎であった。網膜動脈閉塞、視神経障害、潰瘍性角膜炎については、例数が少ないことから今後の発現状況をみて対応することとした。

「心臓障害」の内訳は、急性心筋梗塞 2 件、心房細動、うっ血性心不全、心肺停止、心膜炎、心炎各 1 件であった。転帰は、心肺停止 1 件は死亡、急性心筋梗塞 1 件は不明であったが、他の 5 件は回復又は軽快であった。転帰が死亡であった心肺停止の症例は、高血圧の合併があった。本併用療法開始 9 日目に突然気分不良を訴え、意識消失、心肺停止となった。剖検では、肺うっ血、急性左心不全の所見であり、冠動脈の異常はなく、死因は急性左心不全であり、心肺停止と本併用療法との因果関係は否定できないと考えた。未知の副作用は急性心筋梗塞、心肺停止、心膜炎、心炎であった。急性心筋梗塞については、フェロン単独療法ではすでに使用上の注意の重大な副作用の項に「心筋梗塞」として記載しているが、本併用療法で発現した 2 件は、本併用療法との関連性が不明であることから、今後の発現状況をみて対応することとした。心肺停止、心膜炎、心炎については、例数が少ないことから、今後の発現状況をみて対応することとした。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の内訳は、間質性肺疾患 4 件、肺障害 1 件であった。転帰は 5 件いずれも回復又は軽快であった。未知の副作用は肺障害 1 件であった。肺障害については、例数が少ないことから今後の発現状況をみて対応することとした。

「一般・全身障害および投与部位の状態」の内訳は、発熱 3 件、易刺激性、倦怠感各 1 件であった。転帰は、易刺激性 1 件は未回復、発熱 1 件は不明であったが、他の 3 件は回復又は軽快であった。易刺激性、倦怠感、発熱はいずれも既知の副作用であった。

「胃腸障害」の内訳は、虚血性大腸炎 2 件、回腸潰瘍、膵炎各 1 件であった。転帰は、回腸潰瘍 1 件は未回復であったが、他の 3 件いずれも回復であった。未知の副作用は虚血性大腸炎、回腸潰瘍であった。虚血性大腸炎及び回腸潰瘍は、例数が少ないことから今後の発現状況をみて対応することとした。

「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）」の内訳は、肝細胞癌 2 件、肺の悪性新生物、肝癌各 1 件であった。転帰は、肝細胞癌 2 件は不明で、他の 2 件は回復であった。肺の悪性新生物、肝癌、肝細胞癌は、いずれも未知の副作用であった。肺の悪性新生物、肝癌、肝細胞癌は、例数が少ないことから今後の発現状況をみて対応することとした。

「神経系障害」の内訳は、頭痛、くも膜下出血、一過性脳虚血発作各 1 件であった。転帰はいずれも回復であった。未知の副作用はくも膜下出血、一過性脳虚血発作であった。くも膜下出血、一過性脳虚血発作については、例数が少ないことから今後の発現状況をみて対応することとした。

「内分泌障害」は、バセドウ病の 1 件であり、転帰は軽快であった。バセドウ病は未知の副作用であるが、本併用療法での例数が少ないことから、今後の発現状況をみて対応することとした。

「耳および迷路障害（突発難聴）」及び「筋骨格系および結合組織障害（頸部痛）」各 1 例はい

ずれも既知の副作用であり転帰は回復であったため、現時点での新たな対応は不要と判断した。

本項目に関してはフェロンの再審査申請資料に基づき記載を行ったが、レベトールに関しても同様の申請内容であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本併用療法の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

フェロンあるいはレベトールについて、製造販売後における情報から、相互作用によると思われる副作用・感染症発現症例はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

フェロンは平成 29 年 12 月現在、外国では発売されていない。また、再審査期間中にとられた、国内外での重大な措置はなかった。

レベトールは平成 29 年 12 月現在、外国では天然型インターフェロン ベータとの併用は行われていない。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

レベトールに関しては、安全性に関する海外措置 1 件が報告された。同一成分薬の米国添付文書に、「高活性抗レトロウイルス療法を受けている患者で、肝代償不全の発現リスクが増加した」旨が追記されたものであるが、レベトールでは、抗 HIV 薬であるヌクレオシドアナログとの併用にて肝不全が増強される旨を既に使用上の注意の「相互作用」に記載済であることから、申請者は対応不要と考えた。

なお、有効性に関する国内外の措置報告はなかった。

機構は現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

フェロンに関して、再審査期間中に総合機構に報告された研究報告はなかった。レベトールに関しては、再審査期間終了時まで安全性に関する研究報告 10 報（国内 7 報、外国 3 報）が報告された。国内では 1 型糖尿病の発現 3 報、網膜症の発現 1 報、貧血の発現 3 報に関する報告、外国では妊娠情報 3 報である。

1 型糖尿病に関する 3 報は以下のとおりである。1 報目と 2 報目は同様の内容であり、IFN 治療中又は治療直後に 1 型糖尿病を発症した国内 91 例の調査に関する学会報告で、治療開始から 1 型糖尿病発症までの期間の中央値について、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法では非ペグ化 IFN 単独療法に比して中央値が有意に短く、特定の抗膵島自己抗体との関連が認められたとのことであるが、1 型糖尿病を発症しなかった治療患者における抗膵島自己抗体について確認されておらず、抗体検査の特異性についての知見が十分でないことから新たな対応が必要な問題はないと考える。3 報目は、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法は IFN に起因する 1 型糖尿病と関連があり、その発現の予測に抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体（GAD 抗体）及びヒト白血

球抗原（HLA）型の測定が効率的であるとの報告であるが、対象例数の不足等により結論には限界があると考えることから、新たな対応が必要な問題はないと考える。

網膜症に関する 1 報は、ペグインターフェロン／リバビリン併用療法と、それ以前のインターフェロン／リバビリン併用療法の治療中に生じた IFN 網膜症について、レトロスペクティブに調査したところ、網膜症発症の危険因子として、両群ともに糖尿病、高血圧症、高脂血症の合併が挙げられ、ペグインターフェロン／リバビリン併用療法では高齢者でも注意が必要との報告であるが、これらは網膜症の一般的な危険因子であり、併用療法により実際どの程度リスクが増大するのか明確にされておらず、網膜症については使用上の注意の「重大な副作用」の項で注意喚起していることから新たな対応は不要と考える。

貧血に関する 3 報は以下のとおりである。1 報目は、ペグインターフェロン／リバビリン併用療法においてイノシントリホスファターゼ（ITPA）遺伝子が最も強いリバビリン誘発性溶血性貧血の規定因子と示唆される旨の報告であるが、実際にどのように関与しているかが不明であり、治療時の対応につながる情報はないことから臨床応用の可能性は現時点で低いと考える。2 報目は、日本人において ITPA 遺伝子の一塩基多型（SNP）がペグインターフェロン／リバビリン併用療法に伴う高度貧血に抑制的に働いているとの報告であるが、その発現の分子生物学的機序及び副作用を回避するために具体的な対応等には言及されておらず、現時点で臨床応用される可能性は低いと考える。3 報目は、ITPA の SNP がリバビリンによる貧血の有用な予測因子であることが確認され、ペグインターフェロン／リバビリン併用療法において ITPA マイナーアレル A 保有例がリバビリンを高用量投与してもアドヒアランスが期待できるとの報告であるが、ITPA 遺伝子 SNP が実際の貧血発現にどのように関与しているかの機序が示されておらず、SNPs タイピング検査は現時点では研究レベルであること等から、現時点では特定アレルを持つ患者について貧血発現リスクを注意喚起する等の具体的な安全対策を行う必要は低いと考える。

外国での妊娠情報 3 報は以下のとおりである。これらはいずれもシェリング・プラウ米国本社に報告されたリバビリン投与に伴う妊娠例の転帰に係るものであり、1 報目には 2,433 例、2 報目には 2,511 例、3 報目には 2,594 例が含まれている。いずれの報告においても、収集症例のほとんどが自発報告であって先天異常や胎児死亡の発現率は不明であり、リバビリン投与を受けていない肝炎患者等の妊娠・出産に関する情報が不十分であること、レベトールの添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にて催奇形性等の注意喚起が既になされていることから、新たな対応は不要と考える。

以上より、これら研究報告の内容は本併用療法の安全性のプロファイルに影響を与えるものではないことから、申請者は新たな対応が必要な問題はないと考える。

なお、有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上