

ジェノタイプ1の C型慢性肝疾患※を対象とした 使用成績調査の最終結果報告

※セログループ1(ジェノタイプ1)のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変



【警告】

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者 (【薬物動態】の項参照)
- (3) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウトドリ草(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 (【相互作用】の項参照)

薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

使用成績調査の概要

使用成績調査の概要を表1に示します。

表1 使用成績調査の概要

目的	<p>[主要目的]</p> <ul style="list-style-type: none">使用実態下における副作用の発現状況の把握 <p>[副次目的]</p> <ul style="list-style-type: none">代償性肝硬変患者、インターフェロン (IFN) 不適格/不耐容患者、および高齢患者における、安全性および有効性の確認本剤投与終了 (または中止) 後 12 週および 24 週時点での持続的ウイルス陰性化 (SVR ; HCV RNA 量が未検出または定量下限未満と定義) 率の算出SVRを達成しなかった患者における HCV NS5A 領域および HCV NS5B 領域の耐性変異の確認
調査対象患者	ジェノタイプ1の慢性C型肝炎ウイルス (HCV) に感染した日本人患者
登録患者数 (適格)	3,294 例
登録期間	2015年11月～2017年1月
調査期間	2015年11月～2018年1月
調査方法	製造販売後前向き観察調査
観察期間	安全性：投与開始～投与終了 (または中止) 後4週まで (最長約16週間) 有効性：投与開始～投与終了 (または中止) 後24週まで (最長約36週間)
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none">高齢患者における安全性代償性肝硬変患者における安全性IFN 不適格/不耐容患者における安全性心血管疾患に関連する有害事象の発現NS5A 阻害剤および/または NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴があり、本剤が投与された患者における薬剤耐性変異および有効性
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none">アミオダロンとの併用HBV 感染患者または既往感染者における HBV の再活性化高血圧に関連する有害事象の発現脳血管障害に関連する有害事象の発現ベースライン時に重度腎機能障害または透析を必要とする腎不全が確認された患者における安全性

症例構成

本調査の症例構成を図1に示します。

登録票にデータ入力された症例3,296例のうち、3,294例が適格症例として登録されました。不適格症例は2例であり、いずれも施設の要件調査開始日以前の処方症例であったことが不適格とされた理由でした。適格症例3,294例のうち、処方開始日以降の来院が確認されなかった2例を除外した3,292例を安全性解析対象症例とし、さらに、投与終了後12週または24週いずれかの有効性評価結果が未入手であった97例および同意撤回1例を除外した3,194例を有効性解析対象症例としました。



図1 使用成績調査の症例構成

患者背景

安全性解析対象症例の背景因子を表2に示します。

表2 安全性解析対象症例の背景因子

背景因子	症例数 (%)
全体	3,292 (100.0%)
処方開始時の年齢区分 (1)	
55歳未満	488 (14.8%)
55歳以上64歳以下	719 (21.8%)
65歳以上74歳以下	1,224 (37.2%)
75歳以上79歳以下	534 (16.2%)
80歳以上84歳以下	281 (8.5%)
85歳以上	46 (1.4%)
処方開始時の年齢区分 (2)	
65歳未満	1,207 (36.7%)
65歳以上	2,085 (63.3%)
性別	
女性	1,944 (59.1%)
男性	1,348 (40.9%)
治療開始時における入院・外来区分	
入院	587 (17.8%)
外来	2,705 (82.2%)
HCV ジェノタイプ ^a	
1a	49 (1.5%)
1b	2,394 (72.7%)
不明	769 (23.4%)
IFN 適格性 ^a	
不適格	682 (20.7%)
適格	1,726 (52.4%)
IFN 耐容性 ^a	
不耐容	294 (8.9%)
耐容	1,739 (52.8%)
BMI (kg/m ²)	
合計症例数	2,371
平均値 (SD)	22.71 (3.30)
中央値 (Q1, Q3)	22.41 (20.44, 24.65)
18.5未満	192 (5.8%)
18.5以上25未満	1,669 (50.7%)
25以上	510 (15.5%)

背景因子	症例数 (%)
過去のHCV治療歴 ^a	
なし	2,086 (63.4%)
あり	1,206 (36.6%)
過去のHCV治療 (複数選択) ^b	
合計症例数	1,206 (36.6%)
シメプレビル+Peg-IFN+ リバビリン 3剤併用療法	217 (6.6%)
パニプレビル+Peg-IFN+ リバビリン 3剤併用療法	28 (0.9%)
テラプレビル+Peg-IFN+ リバビリン 3剤併用療法	67 (2.0%)
ダクラタスビル+アスナプレビル 経口2剤併用療法	94 (2.9%)
オムビタスビル・パリタプレビル・ リトナビル配合剤	0 (0.0%)
Peg-IFN (or IFN) +リバビリン 2剤併用療法	673 (20.4%)
Peg-IFN (or IFN) 単独療法	289 (8.8%)
その他	102 (3.1%)
IFN含有療法による 過去のHCV治療 ^c	1,060 (32.2%)
直近のHCV治療に対する反応性	
合計症例数	1,206 (36.6%)
無効 ^a	327 (9.9%)
無反応	132 (4.0%)
部分反応	65 (2.0%)
不明	130 (3.9%)
再燃/ブレイクスルー	598 (18.2%)
不耐容	146 (4.4%)
不明	135 (4.1%)

背景因子	症例数 (%)
肝線維化ステージ分類	
合計症例数	3,176 (96.5%)
F0-線維化なし	188 (5.7%)
F1-門脈域の線維化はあるが 隔壁構造は認められない	354 (10.8%)
F2-少数の隔壁構造がある	214 (6.5%)
F3-多数の隔壁構造があるが 肝硬変は認められない	129 (3.9%)
F4-肝硬変	221 (6.7%)
不明	2,070 (62.9%)

(次ページに続く)

表2 安全性解析対象症例の背景因子(続き)

背景因子	症例数 (%)
病歴(ありの場合を集計) ^d	
肝硬変(既往/投与開始時点で罹患)	563 (17.1%)
代償性肝硬変(投与開始時点で罹患) ^e	504 (15.3%)
Child-Pugh-Turcotte 分類	
A	489 (14.9%)
B	15 (0.5%)
C	0 (0.0%)
B型肝炎ウイルス (HBV) 感染	69 (2.1%)
肝細胞癌 (HCC)	227 (6.9%)
その他の慢性肝疾患	62 (1.9%)
心血管疾患 (CVD) ^f	1,167 (35.4%)
過去6ヵ月間における急性の心疾患イベント	7 (0.2%)
冠動脈疾患	44 (1.3%)
うっ血性心不全	12 (0.4%)
不整脈	90 (2.7%)
徐脈	10 (0.3%)
高血圧	992 (30.1%)
高コレステロール血症	224 (6.8%)
その他の慢性心血管疾患	51 (1.5%)
糖尿病	383 (11.6%)
HIV感染	7 (0.2%)
腎機能障害	119 (3.6%)
軽度	80 (2.4%)
中等度	39 (1.2%)
重度/透析を必要とする腎不全	0 (0.0%)
背景因子	症例数 (%)
臨床検査(ベースライン時)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	
合計症例数	2,444
平均値 (SD)	91.13 (14.42)
中央値 (Q1, Q3)	92.08 (83.80, 99.64)
15未満	0 (0.0%)
15以上30未満	0 (0.0%)
30以上60未満	81 (2.5%)
60以上90未満	980 (29.8%)
90以上	1,383 (42.0%)
血清クレアチニン (mg/dL)	
合計症例数	2,444
平均値 (SD)	0.72 (0.18)
中央値 (Q1, Q3)	0.69 (0.60, 0.81)

ALT (U/L)	
合計症例数	2,969
平均値 (SD)	47.34 (36.44)
中央値 (Q1, Q3)	36.00 (25.00, 57.00)
30未満	1,063 (32.3%)
30以上50未満	942 (28.6%)
50以上	964 (29.3%)
AST (U/L)	
合計症例数	2,709
平均値 (SD)	47.99 (30.73)
中央値 (Q1, Q3)	39.00 (29.00, 57.00)
30未満	727 (22.1%)
30以上50未満	1,096 (33.3%)
50以上	886 (26.9%)
アルブミン (g/dL)	
合計症例数	2,064
平均値 (SD)	4.05 (0.43)
中央値 (Q1, Q3)	4.10 (3.80, 4.30)
3.5未満	181 (5.5%)
3.5以上	1,883 (57.2%)
プロトロンビン活性 (%)	
合計症例数	1,426
平均値 (SD)	93.31 (15.57)
中央値 (Q1, Q3)	94.05 (84.80, 101.70)
総ビリルビン (mg/dL)	
合計症例数	2,488
平均値 (SD)	0.80 (0.36)
中央値 (Q1, Q3)	0.70 (0.60, 0.90)
直接ビリルビン (mg/dL)	
合計症例数	1,232
平均値 (SD)	0.21 (0.19)
中央値 (Q1, Q3)	0.20 (0.10, 0.28)
AFP (ng/mL)	
合計症例数	2,519
平均値 (SD)	10.78 (25.71)
中央値 (Q1, Q3)	5.00 (3.00, 8.70)
10未満	1,964 (59.7%)
10以上20未満	318 (9.7%)
20以上	237 (7.2%)
HCV RNA量 (Log IU/mL)	
合計症例数	2,820
平均値 (SD)	6.26 (13.41)
中央値 (Q1, Q3)	6.20 (5.70, 6.50)
5未満	231 (7.0%)
5以上	2,589 (78.6%)

a 欠損値があるため合計が100%にならない

b HCV治療歴には複数の前治療を行った患者を含む。

c HCV治療歴にはIFN含有療法(IFN + RBV, IFN, IFNとSMV + Peg-IFN + RBV 3剤併用療法等のDAAの併用)を含み、IFNフリーのDAAの治療を受けた患者は除外された

RBV: リバビリン, SMV: シメプレビル, DAA: 直接作用型抗ウイルス薬

d 病歴のうち、代償性肝硬変以外は既往と合併(本剤投与開始時点で罹患)を合算して集計した

e 代償性肝硬変については、本剤投与開始時点で肝硬変ありと診断された患者のみを含んでおり、代償性の分類はChild-Pugh-Turcotteスコアおよび調査担当医師による評価に基づく(CPTスコアBの患者については報告医に再調査を行い、代償性肝硬変であることを確認した)

f 心血管疾患は、本剤投与開始時において病歴欄の次の事象のうち1つでも選択された患者を含む: 過去6ヵ月間における急性の心血管イベント(脳卒中または心筋梗塞など)、冠動脈疾患、うっ血性心不全、不整脈、徐脈、高血圧、高コレステロール血症および他の慢性心血管疾患

投与状況

1. 投与の完了／中止症例

安全性解析対象症例3,292例の本剤の投与状況を表3に示します。投与を完了した患者は3,257例、投与を中止した患者は35例でした。主な中止理由の内訳は、有害事象18例、調査担当医師の判断7例、追跡不能5例でした。

表3 安全性解析対象症例の投与状況

投与状況	症例数 (%)
全体	3,292 (100.00%)
投与完了	3,257 (98.94%)
投与中止	35 (1.06%)
追跡不能	5 (14.29%)
有害事象	18 (51.43%)
担当医の判断	7 (20.00%)
その他	5 (14.29%)

2. 肝線維化ステージ分類別・年齢別の投与完了／中止症例

安全性解析対象症例の肝線維化ステージ分類および年齢別における本剤の投与状況を表4に示します。本剤投与を完了した患者の割合は全体で98.94%であり、集計した部分集団すべてにおいても同様に高い割合がみられました。

表4 安全性解析対象症例の部分集団における投与状況 (肝線維化ステージ分類別・年齢別)

投与状況	全体	肝線維化ステージ分類					
		F0	F1	F2	F3	F4	不明
		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
全体	3,292	188	354	214	129	221	2,070
投与完了	3,257 (98.94%)	186 (98.94%)	350 (98.87%)	212 (99.07%)	127 (98.45%)	216 (97.74%)	2,052 (99.13%)
投与中止	35 (1.06%)	2 (1.06%)	4 (1.13%)	2 (0.93%)	2 (1.55%)	5 (2.26%)	18 (0.87%)
追跡不能	5 (14.29%)	0 (0.00%)	2 (50.00%)	1 (50.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	1 (5.56%)
有害事象	18 (51.43%)	1 (50.00%)	2 (50.00%)	0 (0.00%)	1 (50.00%)	2 (40.00%)	11 (61.11%)
担当医の判断	7 (20.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	1 (20.00%)	3 (16.67%)
その他	5 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (40.00%)	3 (16.67%)

投与状況	全体	年齢			
		65歳未満	65歳以上 79歳以下	80歳以上 84歳以下	85歳以上
		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
全体	3,292	1,207	1,758	281	46
投与完了	3,257 (98.94%)	1,197 (99.17%)	1,738 (98.86%)	276 (98.22%)	46 (100.00%)
投与中止	35 (1.06%)	10 (0.83%)	20 (1.14%)	5 (1.78%)	0 (0.00%)
追跡不能	5 (14.29%)	3 (30.00%)	1 (5.00%)	1 (20.00%)	0 (0.00%)
有害事象	18 (51.43%)	5 (50.00%)	11 (55.00%)	2 (40.00%)	0 (0.00%)
担当医の判断	7 (20.00%)	0 (0.00%)	5 (25.00%)	2 (40.00%)	0 (0.00%)
その他	5 (14.29%)	2 (20.00%)	3 (15.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

3. 投与中止となった症例の有害事象

安全性解析対象症例のうち投与中止となった18例における、投与中止時点までに発現した全有害事象を表5に示します。発現頻度の高かった有害事象の内訳は、脳出血、悪心、くも膜下出血（各2例、0.06%）でした。

表5 投与中止となった症例における全有害事象発現状況（安全性解析対象症例）

事象名	症例数 ^a (%)	事象名	症例数 ^a (%)
合計	18 (0.55%)	高カリウム血症	1 (0.03%)
上腹部痛	1 (0.03%)	倦怠感	1 (0.03%)
眼精疲労	1 (0.03%)	上咽頭炎	1 (0.03%)
第二度房室ブロック	1 (0.03%)	悪心	2 (0.06%)
背部痛	1 (0.03%)	食道静脈瘤出血	1 (0.03%)
脳幹出血	1 (0.03%)	動悸	1 (0.03%)
脳出血	2 (0.06%)	インフルエンザ性肺炎	1 (0.03%)
便秘	1 (0.03%)	発熱	1 (0.03%)
下痢	1 (0.03%)	発疹	1 (0.03%)
浮動性めまい	1 (0.03%)	くも膜下出血	2 (0.06%)
紅斑	1 (0.03%)	心室性期外収縮	1 (0.03%)
期外収縮	1 (0.03%)	食欲減退	1 (0.03%)
胃癌	1 (0.03%)	口腔ヘルペス	1 (0.03%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03%)	肝機能検査値上昇	1 (0.03%)
肝性脳症	1 (0.03%)	持続性抑うつ障害	1 (0.03%)

a 同一症例で複数事象発現した症例を含む

死亡例

本調査の観察期間終了までに報告された死亡患者は6例でした。6例中5例は本剤投与完了後の死亡であり、このうち1例は安全性追加観察期間中（CTにて腹水および肝細胞癌の再発を認めたため経過観察）、4例は安全性追加観察期間後の死亡でした。6例中1例は投与中に発現した有害事象（脳幹出血）により投与を中止し、その後死亡しました。本事象は調査担当医師により、本剤との因果関係ありと判断されました。

死亡が本剤との因果関係ありと判断された患者は69歳男性で、ジェノタイプ1のC型肝炎であったため本剤投与を開始しました。しかし投与開始から約9週間後に、布団の中で意識がなく、吐物がある状態で発見されたために本剤投与は中止され、頭部CTで脳幹出血と診断されたので入院しましたが、翌日、死亡しました。担当医は、脳幹出血が自然発生した可能性を否定できないが、重大な副作用として脳幹出血が添付文書に記載されていることから、本剤との因果関係をありと報告しました。

安全性

1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現状況を表6に示します。安全性解析対象症例3,292例のうち197例(5.98%)に265件の副作用が報告され、これらの副作用のうち、発現頻度の高かった上位3事象は頭痛31件(0.94%)、便秘26件(0.79%)、口内炎16件(0.49%)でした。

表6 安全性解析対象症例における副作用発現状況

使用成績調査	症例数(%)
安全性解析対象症例数	3,292
副作用発現例数	197(5.98%)
副作用発現件数	265

副作用名	症例数(%)
血液およびリンパ系障害	3(0.09%)
貧血	3(0.09%)
心臓障害	7(0.21%)
第二度房室ブロック*	1(0.03%)
期外収縮*	1(0.03%)
動悸*	3(0.09%)
プリンツメタル狭心症*	1(0.03%)
洞性不整脈*	1(0.03%)
上室性期外収縮*	1(0.03%)
心室性期外収縮*	1(0.03%)
耳および迷路障害	1(0.03%)
突発性難聴*	1(0.03%)
眼障害	2(0.06%)
眼精疲労*	1(0.03%)
網膜剥離*	1(0.03%)
胃腸障害	74(2.25%)
腹部不快感	3(0.09%)
上腹部痛	3(0.09%)
慢性胃炎*	1(0.03%)
便秘	26(0.79%)
下痢*	7(0.21%)
消化不良*	2(0.06%)
胃炎*	3(0.09%)
胃食道逆流性疾患*	2(0.06%)
歯肉腫脹*	1(0.03%)
舌炎*	1(0.03%)
過敏性腸症候群*	1(0.03%)
悪心	12(0.36%)
口腔内不快感*	1(0.03%)
膵酵素異常*	1(0.03%)
口内炎	16(0.49%)
嘔吐*	3(0.09%)
心窩部不快感*	1(0.03%)
軟便*	3(0.09%)

副作用名	症例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(0.61%)
無力症	1(0.03%)
倦怠感	10(0.30%)
浮腫*	1(0.03%)
末梢性浮腫*	4(0.12%)
発熱*	6(0.18%)
肝胆道系障害	5(0.15%)
肝機能異常*	2(0.06%)
肝障害*	3(0.09%)
感染症および寄生虫症	6(0.18%)
膀胱炎*	1(0.03%)
毛包炎*	1(0.03%)
胃腸炎*	1(0.03%)
上咽頭炎	5(0.15%)
傷害、中毒および処置合併症	2(0.06%)
くも膜下出血*	2(0.06%)
臨床検査	18(0.55%)
血中コレステロール増加*	3(0.09%)
血中クレアチニン増加*	1(0.03%)
血中カリウム増加*	3(0.09%)
血圧上昇	2(0.06%)
血中尿酸増加*	3(0.09%)
糸球体濾過率減少*	1(0.03%)
低比重リポ蛋白増加*	2(0.06%)
血小板数減少*	1(0.03%)
白血球数減少*	2(0.06%)
肝機能検査値上昇*	1(0.03%)

(次ページに続く)

表6 安全性解析対象症例における副作用発現状況(続き)

副作用名	症例数(%)	副作用名	症例数(%)
代謝および栄養障害	17 (0.52%)	精神障害	5 (0.15%)
糖尿病*	1 (0.03%)	不眠症*	4 (0.12%)
高コレステロール血症*	1 (0.03%)	持続性抑うつ障害*	1 (0.03%)
高カリウム血症*	2 (0.06%)	腎および尿路障害	9 (0.27%)
高尿酸血症*	9 (0.27%)	腎機能障害*	9 (0.27%)
低カリウム血症*	1 (0.03%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.06%)
食欲減退*	2 (0.06%)	発声障害*	1 (0.03%)
高アマラーゼ血症*	1 (0.03%)	口腔咽頭痛*	1 (0.03%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.12%)	皮膚および皮下組織障害	21 (0.64%)
関節痛*	1 (0.03%)	アレルギー性皮膚炎*	1 (0.03%)
側腹部痛*	1 (0.03%)	湿疹*	2 (0.06%)
筋力低下*	1 (0.03%)	紅斑*	1 (0.03%)
筋骨格硬直*	1 (0.03%)	結節性紅斑*	1 (0.03%)
神経系障害	42 (1.28%)	そう痒症	8 (0.24%)
脳幹出血*	1 (0.03%)	発疹	7 (0.21%)
脳出血	1 (0.03%)	中毒性皮疹	1 (0.03%)
浮動性めまい*	5 (0.15%)	血管障害	6 (0.18%)
味覚異常*	2 (0.06%)	高血圧	6 (0.18%)
頭部不快感*	1 (0.03%)		
頭痛	31 (0.94%)		
感覚鈍麻*	1 (0.03%)		
顔面痙攣*	1 (0.03%)		

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計
集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

* 添付文書(第7版 2018年2月改訂)の「使用上の注意」から予測できない副作用

2. 重篤な有害事象／副作用の発現状況

安全性解析対象症例3,292例における重篤な有害事象／副作用の発現状況を表7、8に示します。

表7に示すとおり、65例(1.97%)に74件の重篤な有害事象が報告され、このうち2件以上発現した事象は肝細胞癌が6件(0.18%)、腹水、肺炎、糖尿病および胃癌が各3件(0.09%)、白内障、食道静脈瘤出血、くも膜下出血、脳出血および肝性脳症が各2件(0.06%)でした。

表7 安全性解析対象症例における重篤な有害事象発現状況

使用成績調査	症例数 (%)
安全性解析対象症例数	3,292
重篤な有害事象発現例数	65 (1.97%)
重篤な有害事象発現件数	74

事象名	症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.06%)
鉄欠乏性貧血*	1 (0.03%)
血小板減少症*	1 (0.03%)
心臓障害	4 (0.12%)
心房細動	1 (0.03%)
第二度房室ブロック*	1 (0.03%)
期外収縮*	1 (0.03%)
プリンツメタル狭心症*	1 (0.03%)
心室性期外収縮*	1 (0.03%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.03%)
尿道閉鎖*	1 (0.03%)
耳および迷路障害	1 (0.03%)
突発性難聴*	1 (0.03%)
眼障害	4 (0.12%)
白内障*	2 (0.06%)
網膜剥離*	1 (0.03%)
網膜静脈閉塞*	1 (0.03%)
胃腸障害	14 (0.43%)
腹水*	3 (0.09%)
下痢*	1 (0.03%)
出血性十二指腸潰瘍*	1 (0.03%)
腸炎*	1 (0.03%)
出血性胃潰瘍*	1 (0.03%)
悪心	1 (0.03%)
食道静脈瘤出血*	2 (0.06%)
上部消化管出血*	1 (0.03%)
小腸出血*	1 (0.03%)
顕微鏡的大腸炎*	1 (0.03%)
出血性大腸潰瘍*	1 (0.03%)

事象名	症例数 (%)
肝胆道系障害	1 (0.03%)
肝硬変*	1 (0.03%)
感染症および寄生虫症	6 (0.18%)
慢性中耳炎*	1 (0.03%)
肺炎*	3 (0.09%)
インフルエンザ性肺炎*	1 (0.03%)
感染性腸炎*	1 (0.03%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.09%)
足骨折*	1 (0.03%)
くも膜下出血*	2 (0.06%)
臨床検査	3 (0.09%)
α1フェトプロテイン増加*	1 (0.03%)
血圧上昇	1 (0.03%)
肝機能検査値上昇*	1 (0.03%)
代謝および栄養障害	7 (0.21%)
糖尿病*	3 (0.09%)
コントロール不良の糖尿病*	1 (0.03%)
高コレステロール血症*	1 (0.03%)
高カリウム血症*	1 (0.03%)
低ナトリウム血症*	1 (0.03%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.06%)
骨粗鬆症*	1 (0.03%)
関節リウマチ*	1 (0.03%)
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)	11 (0.33%)
胃癌*	3 (0.09%)
痔瘻*	1 (0.03%)
再発肝癌*	1 (0.03%)
肝細胞癌*	6 (0.18%)

(次ページに続く)

3. 重点調査項目

3-1 高齢患者における安全性

安全性解析対象症例3,292例のうち、ベースライン時に65歳以上であった高齢患者における副作用発現状況を表9に示します。65歳以上の高齢患者2,085例のうち、130例(6.24%)に175件の副作用が認められました。これらの副作用のうち、発現頻度の高かった上位3事象は便秘が18件(0.86%)、頭痛が12件(0.58%)および口内炎が11件(0.53%)でした。

表9 高齢患者における副作用発現状況

使用成績調査	65歳未満	65歳以上
安全性解析対象症例数	1,207	2,085
副作用発現例数	67 (5.55%)	130 (6.24%)
副作用発現件数	90	175

副作用名	65歳未満	65歳以上
	症例数 (%)	症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.08%)	2 (0.10%)
貧血	1 (0.08%)	2 (0.10%)
心臓障害	0 (0.00%)	7 (0.34%)
第二度房室ブロック	0 (0.00%)	1 (0.05%)
期外収縮	0 (0.00%)	1 (0.05%)
動悸	0 (0.00%)	3 (0.14%)
プリントメタル狭心症	0 (0.00%)	1 (0.05%)
洞性不整脈	0 (0.00%)	1 (0.05%)
上室性期外収縮	0 (0.00%)	1 (0.05%)
心室性期外収縮	0 (0.00%)	1 (0.05%)
耳および迷路障害	0 (0.00%)	1 (0.05%)
突発性難聴	0 (0.00%)	1 (0.05%)
眼障害	0 (0.00%)	2 (0.10%)
眼精疲労	0 (0.00%)	1 (0.05%)
網膜剥離	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸障害	26 (2.15%)	48 (2.30%)
腹部不快感	1 (0.08%)	2 (0.10%)
上腹部痛	0 (0.00%)	3 (0.14%)
慢性胃炎	1 (0.08%)	0 (0.00%)
便秘	8 (0.66%)	18 (0.86%)
下痢	3 (0.25%)	4 (0.19%)
消化不良	1 (0.08%)	1 (0.05%)
胃炎	1 (0.08%)	2 (0.10%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00%)	2 (0.10%)
歯肉腫脹	0 (0.00%)	1 (0.05%)
舌炎	0 (0.00%)	1 (0.05%)
過敏性腸症候群	1 (0.08%)	0 (0.00%)
悪心	5 (0.41%)	7 (0.34%)
口腔内不快感	0 (0.00%)	1 (0.05%)
腭酵素異常	1 (0.08%)	0 (0.00%)
口内炎	5 (0.41%)	11 (0.53%)
嘔吐	0 (0.00%)	3 (0.14%)
心窩部不快感	0 (0.00%)	1 (0.05%)
軟便	2 (0.17%)	1 (0.05%)

副作用名	65歳未満	65歳以上
	症例数 (%)	症例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (0.58%)	13 (0.62%)
無力症	0 (0.00%)	1 (0.05%)
倦怠感	5 (0.41%)	5 (0.24%)
浮腫	0 (0.00%)	1 (0.05%)
末梢性浮腫	1 (0.08%)	3 (0.14%)
発熱	2 (0.17%)	4 (0.19%)
肝胆道系障害	4 (0.33%)	1 (0.05%)
肝機能異常	2 (0.17%)	0 (0.00%)
肝障害	2 (0.17%)	1 (0.05%)
感染症および寄生虫症	2 (0.17%)	4 (0.19%)
膀胱炎	0 (0.00%)	1 (0.05%)
毛包炎	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸炎	1 (0.08%)	0 (0.00%)
上咽頭炎	2 (0.17%)	3 (0.14%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00%)	2 (0.10%)
くも膜下出血	0 (0.00%)	2 (0.10%)
臨床検査	5 (0.41%)	13 (0.62%)
血中コレステロール増加	1 (0.08%)	2 (0.10%)
血中クレアチニン増加	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血中カリウム増加	1 (0.08%)	2 (0.10%)
血圧上昇	0 (0.00%)	2 (0.10%)
血中尿酸増加	1 (0.08%)	2 (0.10%)
糸球体濾過率減少	0 (0.00%)	1 (0.05%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.08%)	1 (0.05%)
血小板数減少	0 (0.00%)	1 (0.05%)
白血球数減少	1 (0.08%)	1 (0.05%)
肝機能検査値上昇	0 (0.00%)	1 (0.05%)

(次ページに続く)

表9 高齢患者における副作用発現状況(続き)

副作用名	65歳未満	65歳以上
	症例数(%)	症例数(%)
代謝および栄養障害	4 (0.33%)	13 (0.62%)
糖尿病	1 (0.08%)	0 (0.00%)
高コレステロール血症	0 (0.00%)	1 (0.05%)
高カリウム血症	0 (0.00%)	2 (0.10%)
高尿酸血症	2 (0.17%)	7 (0.34%)
低カリウム血症	0 (0.00%)	1 (0.05%)
食欲減退	1 (0.08%)	1 (0.05%)
高アマラーゼ血症	0 (0.00%)	1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00%)	4 (0.19%)
関節痛	0 (0.00%)	1 (0.05%)
側腹部痛	0 (0.00%)	1 (0.05%)
筋力低下	0 (0.00%)	1 (0.05%)
筋骨格硬直	0 (0.00%)	1 (0.05%)
神経系障害	22 (1.82%)	20 (0.96%)
脳幹出血	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脳出血	1 (0.08%)	0 (0.00%)
浮動性めまい	2 (0.17%)	3 (0.14%)
味覚異常	0 (0.00%)	2 (0.10%)
頭部不快感	0 (0.00%)	1 (0.05%)
頭痛	19 (1.57%)	12 (0.58%)
感覚鈍麻	0 (0.00%)	1 (0.05%)
顔面痙攣	0 (0.00%)	1 (0.05%)

副作用名	65歳未満	65歳以上
	症例数(%)	症例数(%)
精神障害	2 (0.17%)	3 (0.14%)
不眠症	2 (0.17%)	2 (0.10%)
持続性抑うつ障害	0 (0.00%)	1 (0.05%)
腎および尿路障害	1 (0.08%)	8 (0.38%)
腎機能障害	1 (0.08%)	8 (0.38%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.08%)	1 (0.05%)
発声障害	0 (0.00%)	1 (0.05%)
口腔咽頭痛	1 (0.08%)	0 (0.00%)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.66%)	13 (0.62%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.08%)	0 (0.00%)
湿疹	0 (0.00%)	2 (0.10%)
紅斑	1 (0.08%)	0 (0.00%)
結節性紅斑	0 (0.00%)	1 (0.05%)
そう痒症	4 (0.33%)	4 (0.19%)
発疹	2 (0.17%)	5 (0.24%)
中毒性皮膚	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血管障害	2 (0.17%)	4 (0.19%)
高血圧	2 (0.17%)	4 (0.19%)

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

3-2 代償性肝硬変患者における安全性

安全性解析対象症例3,292例のうち、ベースライン時に代償性肝硬変[※]とされた患者504例における副作用発現状況を表10に示します。代償性肝硬変患者504例のうち、38例(7.54%)に52件の副作用が認められました。これらの副作用のうち、発現頻度の高かった上位3事象は便秘が6件(1.19%)、悪心が5件(0.99%)および腎機能障害が4件(0.79%)でした。

※ベースライン時に肝硬変ありと診断され、CPTスコアAおよびBに該当する場合に代償性肝硬変と定義した。CPTスコアBについては報告医に再調査を行い、代償性肝硬変であることを確認できた場合に代償性肝硬変とした。

表10 慢性肝炎および代償性肝硬変患者における副作用発現状況

使用成績調査	慢性肝炎 ^a	代償性肝硬変
安全性解析対象症例数	2,729	504
副作用発現例数	153 (5.61%)	38 (7.54%)
副作用発現件数	203	52

副作用名	慢性肝炎 ^a	代償性肝硬変
	症例数 (%)	症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	3 (0.11%)	0 (0.00%)
貧血	3 (0.11%)	0 (0.00%)
心臓障害	1 (0.04%)	5 (0.99%)
第二度房室ブロック	0 (0.00%)	1 (0.20%)
期外収縮	0 (0.00%)	1 (0.20%)
動悸	0 (0.00%)	2 (0.40%)
プリンツメタル狭心症	1 (0.04%)	0 (0.00%)
洞性不整脈	0 (0.00%)	1 (0.20%)
上室性期外収縮	0 (0.00%)	1 (0.20%)
心室性期外収縮	0 (0.00%)	1 (0.20%)
耳および迷路障害	1 (0.04%)	0 (0.00%)
突発性難聴	1 (0.04%)	0 (0.00%)
眼障害	1 (0.04%)	1 (0.20%)
眼精疲労	0 (0.00%)	1 (0.20%)
網膜剥離	1 (0.04%)	0 (0.00%)
胃腸障害	58 (2.13%)	14 (2.78%)
腹部不快感	2 (0.07%)	0 (0.00%)
上腹部痛	3 (0.11%)	0 (0.00%)
慢性胃炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)
便秘	19 (0.70%)	6 (1.19%)
下痢	5 (0.18%)	2 (0.40%)
消化不良	2 (0.07%)	0 (0.00%)
胃炎	3 (0.11%)	0 (0.00%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.07%)	0 (0.00%)
歯肉腫脹	1 (0.04%)	0 (0.00%)
舌炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)
過敏性腸症候群	1 (0.04%)	0 (0.00%)
悪心	6 (0.22%)	5 (0.99%)
口腔内不快感	1 (0.04%)	0 (0.00%)
膵酵素異常	1 (0.04%)	0 (0.00%)
口内炎	14 (0.51%)	2 (0.40%)
嘔吐	1 (0.04%)	0 (0.00%)
心窩部不快感	1 (0.04%)	0 (0.00%)
軟便	2 (0.07%)	1 (0.20%)

副作用名	慢性肝炎 ^a	代償性肝硬変
	症例数 (%)	症例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (0.62%)	2 (0.40%)
無力症	1 (0.04%)	0 (0.00%)
倦怠感	9 (0.33%)	1 (0.20%)
浮腫	1 (0.04%)	0 (0.00%)
末梢性浮腫	3 (0.11%)	0 (0.00%)
発熱	5 (0.18%)	1 (0.20%)
肝胆道系障害	4 (0.15%)	1 (0.20%)
肝機能異常	2 (0.07%)	0 (0.00%)
肝障害	2 (0.07%)	1 (0.20%)
感染症および寄生虫症	6 (0.22%)	0 (0.00%)
膀胱炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)
毛包炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)
胃腸炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)
上咽頭炎	5 (0.18%)	0 (0.00%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.07%)	0 (0.00%)
くも膜下出血	2 (0.07%)	0 (0.00%)
臨床検査	12 (0.44%)	5 (0.99%)
血中コレステロール増加	3 (0.11%)	0 (0.00%)
血中クレアチニン増加	0 (0.00%)	1 (0.20%)
血中カリウム増加	3 (0.11%)	0 (0.00%)
血圧上昇	1 (0.04%)	0 (0.00%)
血中尿酸増加	2 (0.07%)	1 (0.20%)
糸球体濾過率減少	1 (0.04%)	0 (0.00%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.04%)	1 (0.20%)
血小板数減少	1 (0.04%)	0 (0.00%)
白血球数減少	0 (0.00%)	2 (0.40%)
肝機能検査値上昇	1 (0.04%)	0 (0.00%)

(次ページに続く)

表 10 慢性肝炎および代償性肝硬変患者における副作用発現状況 (続き)

副作用名	慢性肝炎 ^a	代償性肝硬変	副作用名	慢性肝炎 ^a	代償性肝硬変
	症例数 (%)	症例数 (%)		症例数 (%)	症例数 (%)
代謝および栄養障害	13 (0.48%)	3 (0.60%)	腎および尿路障害	5 (0.18%)	4 (0.79%)
糖尿病	0 (0.00%)	1 (0.20%)	腎機能障害	5 (0.18%)	4 (0.79%)
高コレステロール血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.04%)	1 (0.20%)
高カリウム血症	2 (0.07%)	0 (0.00%)	発声障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)
高尿酸血症	7 (0.26%)	1 (0.20%)	口腔咽頭痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)
低カリウム血症	1 (0.04%)	0 (0.00%)	皮膚および皮下組織障害	15 (0.55%)	6 (1.19%)
食欲減退	2 (0.07%)	0 (0.00%)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.04%)	0 (0.00%)
高アマラーゼ血症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	湿疹	0 (0.00%)	2 (0.40%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.11%)	1 (0.20%)	紅斑	1 (0.04%)	0 (0.00%)
関節痛	0 (0.00%)	1 (0.20%)	結節性紅斑	0 (0.00%)	1 (0.20%)
側腹部痛	1 (0.04%)	0 (0.00%)	そう痒症	5 (0.18%)	3 (0.60%)
筋力低下	1 (0.04%)	0 (0.00%)	発疹	7 (0.26%)	0 (0.00%)
筋骨格硬直	1 (0.04%)	0 (0.00%)	中毒性皮疹	1 (0.04%)	0 (0.00%)
神経系障害	37 (1.36%)	4 (0.79%)	血管障害	6 (0.22%)	0 (0.00%)
脳幹出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)	高血圧	6 (0.22%)	0 (0.00%)
脳出血	1 (0.04%)	0 (0.00%)			
浮動性めまい	5 (0.18%)	0 (0.00%)			
味覚異常	1 (0.04%)	1 (0.20%)			
頭部不快感	0 (0.00%)	1 (0.20%)			
頭痛	28 (1.03%)	2 (0.40%)			
感覚鈍麻	1 (0.04%)	0 (0.00%)			
顔面痙攣	1 (0.04%)	0 (0.00%)			
精神障害	4 (0.15%)	1 (0.20%)			
不眠症	4 (0.15%)	0 (0.00%)			
持続性抑うつ障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)			

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

a 慢性肝炎はeCRFの病歴欄において、過去および調査開始の両時点において肝硬変なしと報告された患者とした

3-3 IFN 不適格／不耐容患者における安全性

安全性解析対象症例 3,292 例のうち、ベースライン時に IFN 不適格／不耐容とされた患者 894 例における副作用発現状況を表 11 に示します。IFN 不適格／不耐容患者 894 例のうち、64 例 (7.16%) に 84 件の副作用が認められました。これらの副作用のうち、発現頻度の高かった上位 3 事象は便秘が 10 件 (1.12%)、頭痛が 8 件 (0.89%)、悪心および腎機能障害が各 7 件 (0.78%) でした。

表 11 IFN 不適格／不耐容患者における副作用発現状況

使用成績調査	症例数 (%)
安全性解析対象症例数	894
副作用発現例数	64 (7.16%)
副作用発現件数	84

副作用名	症例数 (%)
心臓障害	5 (0.56%)
二度房室ブロック	1 (0.11%)
期外収縮	1 (0.11%)
動悸	3 (0.34%)
上室性期外収縮	1 (0.11%)
心室性期外収縮	1 (0.11%)
耳および迷路障害	1 (0.11%)
突発性難聴	1 (0.11%)
眼障害	1 (0.11%)
網膜剥離	1 (0.11%)
胃腸障害	29 (3.24%)
腹部不快感	3 (0.34%)
上腹部痛	2 (0.22%)
便秘	10 (1.12%)
下痢	2 (0.22%)
消化不良	1 (0.11%)
胃炎	1 (0.11%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.11%)
悪心	7 (0.78%)
口腔内不快感	1 (0.11%)
口内炎	2 (0.22%)
嘔吐	2 (0.22%)
軟便	1 (0.11%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.22%)
無力症	1 (0.11%)
倦怠感	1 (0.11%)
肝胆道系障害	2 (0.22%)
肝機能異常	2 (0.22%)
感染症および寄生虫症	2 (0.22%)
毛包炎	1 (0.11%)
胃腸炎	1 (0.11%)
上咽頭炎	1 (0.11%)

副作用名	症例数 (%)
臨床検査	6 (0.67%)
血中コレステロール増加	1 (0.11%)
血中クレアチニン増加	1 (0.11%)
血中尿酸増加	2 (0.22%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.11%)
血小板数減少	1 (0.11%)
代謝および栄養障害	3 (0.34%)
糖尿病	1 (0.11%)
高尿酸血症	2 (0.22%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.11%)
筋力低下	1 (0.11%)
神経系障害	11 (1.23%)
浮動性めまい	1 (0.11%)
味覚異常	1 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.11%)
頭痛	8 (0.89%)
腎および尿路障害	7 (0.78%)
腎機能障害	7 (0.78%)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.78%)
湿疹	1 (0.11%)
そう痒症	3 (0.34%)
発疹	2 (0.22%)
中毒性皮疹	1 (0.11%)

MedDRA/J/20.1 の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) で集計集計について SOC は例数、PT は件数で行った

3-4 心血管疾患に関連する副作用の発現状況

安全性解析対象症例3,292例のうち、心血管疾患に関連する副作用発現状況を表12に示します。表12に示すとおり、13例(0.39%)に14件の心血管疾患に関連する副作用が認められ、このうち最も多く発現した事象は高血圧が6件(0.18%)でした。その他に血圧上昇が2件(0.06%)、第二度房室ブロック、期外収縮、プリンツメタル狭心症、洞性不整脈、上室性期外収縮および心室性期外収縮が各1件(0.03%)認められました。

表12 心血管疾患に関連する副作用発現状況

使用成績調査	症例数 (%)
安全性解析対象症例数	3,292
心血管疾患に関連する副作用発現例数	13 (0.39%)
心血管疾患に関連する副作用発現件数	14
副作用名 ^a	症例数 (%)
心臓障害	5 (0.15%)
第二度房室ブロック	1 (0.03%)
期外収縮	1 (0.03%)
プリンツメタル狭心症	1 (0.03%)
洞性不整脈	1 (0.03%)
上室性期外収縮	1 (0.03%)
心室性期外収縮	1 (0.03%)
臨床検査	2 (0.06%)
血圧上昇	2 (0.06%)
血管障害	6 (0.18%)
高血圧	6 (0.18%)

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計

集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

a 基本語は以下のSMQ(狭域)を使用して集計した：不整脈、心不全、心筋症、高血圧、虚血性心疾患およびトルサード・ド・ポアント/QT延長

3-5 心血管疾患に関連する副作用の発現状況(ベースライン時の心血管疾患病歴の有無別)

本剤と関連性ありとされた心血管疾患に関連する副作用に関し、ベースライン時の心血管疾患病歴の有無別の発現状況を表13に示します。ベースライン時に心血管疾患を有した患者1,167例のうち、8例(0.69%)に9件の心血管疾患に関連する副作用が認められました。また、ベースライン時に心血管疾患の病歴がなかった患者は2,125例で、このうち5例(0.24%)に5件の心血管疾患に関連する副作用が認められました。ベースライン時に心血管疾患を有する患者における心血管疾患に関連する副作用の発現頻度(0.69%)は、同病歴のない患者(0.24%)と比較してわずかに高い頻度でした。

表 13 心血管疾患に関連する副作用発現状況 (ベースライン時の心血管疾患病歴の有無別)

使用成績調査	安全性解析対象症例	心血管疾患	
		なし	あり
合計症例数	3,292	2,125	1,167
心血管疾患に関連する副作用発現例数	13	5	8
心血管疾患に関連する副作用発現件数	14	5	9
発現率 (%)	0.39%	0.24%	0.69%

副作用名 ^a	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
心臓障害	5 (0.15%)	0 (0.00%)	5 (0.43%)
二度房室ブロック	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)
期外収縮	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)
プリンツメタル狭心症	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)
洞性不整脈	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)
上室性期外収縮	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)
心室性期外収縮	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)
臨床検査	2 (0.06%)	1 (0.05%)	1 (0.09%)
血圧上昇	2 (0.06%)	1 (0.05%)	1 (0.09%)
血管障害	6 (0.18%)	4 (0.19%)	2 (0.17%)
高血圧	6 (0.18%)	4 (0.19%)	2 (0.17%)

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計

集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

a 基本語は以下のSMQ(狭域)を使用して集計した: 不整脈、心不全、心筋症、高血圧、虚血性心疾患およびトルサード・ド・ポアント/QT延長

4. 安全性検討事項

4-1 アミオダロンとの併用

安全性解析対象症例3,292例のうち、本剤とアミオダロンが併用された患者は1例でした。本患者には有害事象が発現したため、本剤の投与は中止されました(中止に至った有害事象の詳細は不明)。

本患者は64歳男性で、原疾患は慢性C型肝炎および代償性肝硬変(ジェノタイプ1)でした。不整脈の合併があり、本剤投与開始3年以上前より不整脈治療のためアミオダロン塩酸塩を併用していました。本剤投与開始約4週間後、有害事象により本剤投与が中止され、中止10日後に重篤な食道静脈瘤破裂が発現し、患者は入院しました。その約3週間後、食道静脈瘤破裂は軽快しました。調査担当医師は食道静脈瘤と本剤との因果関係はなく、患者の現在の状態が、食道静脈瘤破裂の交絡因子であると報告しました。

4-2 HBV感染患者または既往感染者におけるHBVの再活性化

安全性解析対象症例3,292例のうち、ベースライン時にHBV感染患者または既往感染者は69例でしたが(表2参照)、HBV再燃とされた患者は認められませんでした。また安全性観察期間中に、HBV再燃または新たにHBV感染を認めた患者もみられませんでした(表6参照)。

4-3 高血圧に関連する副作用の発現状況(高血圧病歴の有無別)

本剤と関連性ありとされた高血圧に関連する副作用に関し、高血圧病歴(既往/投与開始時に罹患)の有無別の発現状況を表14に示します。安全性解析対象症例3,292例のうち、8例(0.24%)に8件の高血圧に関連する副作用が認められました。また高血圧病歴を有する患者992例のうち、3例(0.30%)に3件の高血圧に関連する副作用が認められ、高血圧病歴がない患者2,300例では、5例(0.22%)に5件の高血圧に関連する副作用が認められました。

表 14 高血圧に関連する副作用発現状況 (高血圧病歴の有無別)

使用成績調査	安全性解析対象症例	高血圧病歴	
		なし	あり
合計症例数	3,292	2,300	992
高血圧に関連する副作用発現例数	8	5	3
高血圧に関連する副作用発現件数	8	5	3
発現率 (%)	0.24%	0.22%	0.30%

副作用名 ^a	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
臨床検査	2 (0.06%)	1 (0.04%)	1 (0.10%)
血圧上昇	2 (0.06%)	1 (0.04%)	1 (0.10%)
血管障害	6 (0.18%)	4 (0.17%)	2 (0.20%)
高血圧	6 (0.18%)	4 (0.17%)	2 (0.20%)

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計
集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

a 基本語は以下のSMQ(狭域)を使用して集計した：高血圧

4-4 脳血管障害に関連する副作用の発現状況

本剤と関連性ありとされた脳血管障害に関連する副作用発現状況を表15に示します。安全性解析対象症例3,292例のうち、4例(0.12%)に4件の副作用が認められました。その内訳は、くも膜下出血が2件(0.06%)、脳幹出血および脳出血が各1件(0.03%)でした。

表 15 脳血管障害に関連する副作用発現状況

使用成績調査	症例数 (%)
安全性解析対象症例数	3,292
脳血管障害に関連する副作用発現例数	4 (0.12%)
脳血管障害に関連する副作用発現件数	4

副作用名 ^a	症例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.06%)
くも膜下出血	2 (0.06%)
神経系障害	2 (0.06%)
脳幹出血	1 (0.03%)
脳出血	1 (0.03%)

MedDRA/J/20.1の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計
集計についてSOCは例数、PTは件数で行った

a 基本語は以下のSMQ(狭域)を使用して集計した：出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態、出血性中枢神経系血管障害および虚血性中枢神経系血管障害

4-5 重度腎機能障害患者または透析を必要とする腎不全患者における安全性

安全性解析対象症例3,292例のうち、ベースライン時に重度腎機能障害患者または透析を必要とする腎不全患者はいませんでした(表2参照)。

臨床検査値の推移

臨床検査項目のうちALT値、AST値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値およびeGFR値について、ベースライン時および投与終了時の検査値の推移を図2～6に示します。安全性解析対象症例3,292例のうち、ベースライン時と投与終了時に計測できた患者のみ集計を行いました。

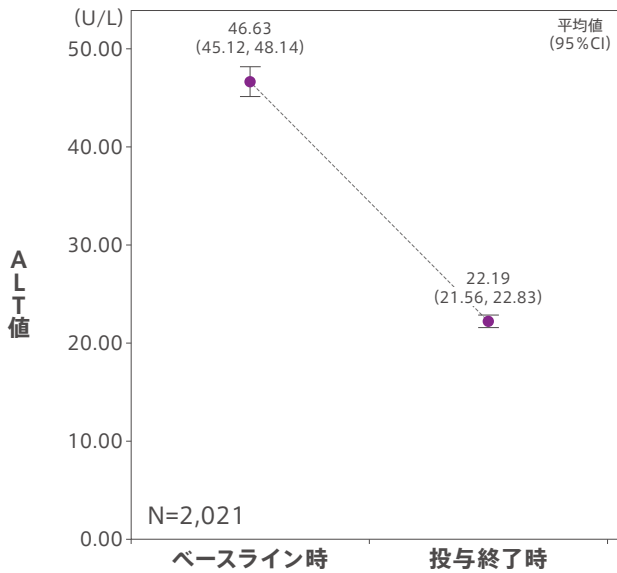


図2 ALT値の推移

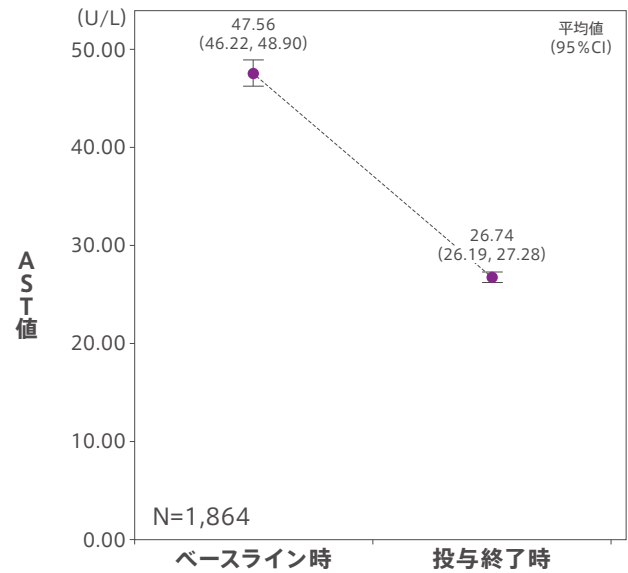


図3 AST値の推移

	ベースライン時	投与終了時
平均値 (標準偏差)	46.63 (34.61)	22.19 (14.50)
中央値 (Q1, Q3)	36.00 (25.00, 56.00)	18.00 (13.00, 26.00)

	ベースライン時	投与終了時
平均値 (標準偏差)	47.56 (29.53)	26.74 (12.02)
中央値 (Q1, Q3)	39.00 (29.00, 56.00)	24.00 (20.00, 30.00)

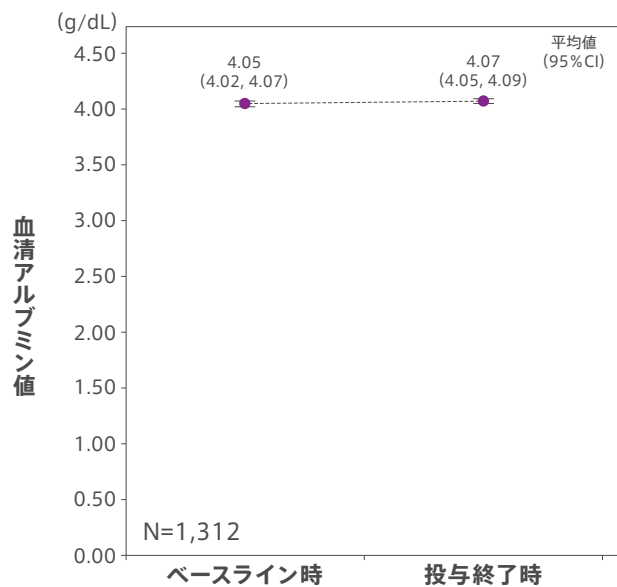


図4 血清アルブミン値の推移

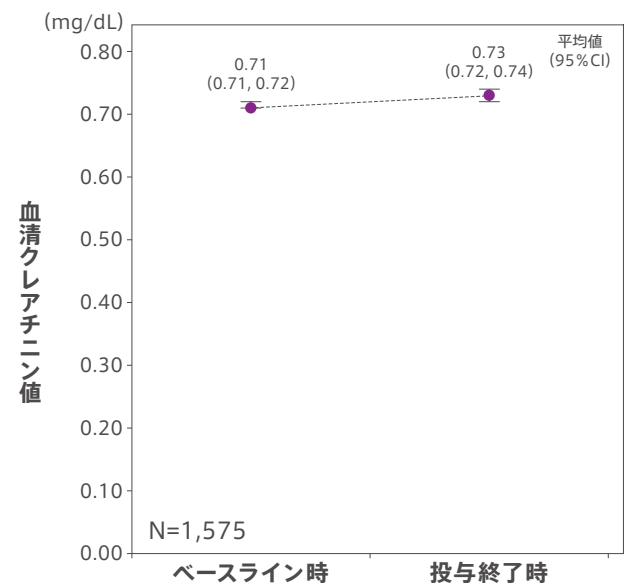
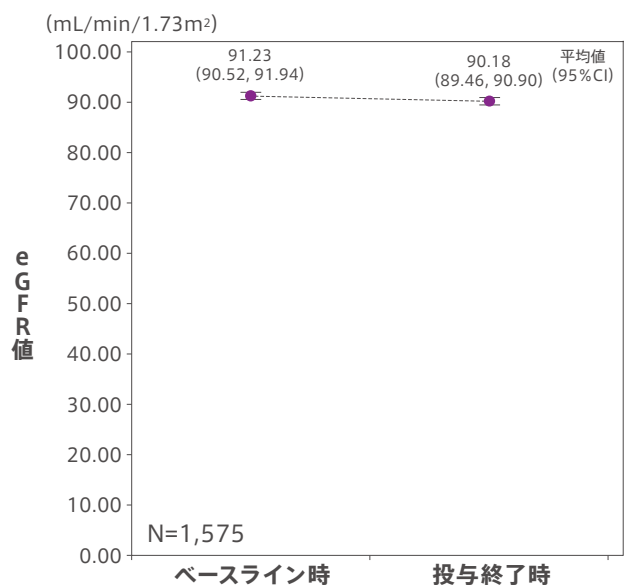


図5 血清クレアチニン値の推移

	ベースライン時	投与終了時
平均値 (標準偏差)	4.05 (0.43)	4.07 (0.38)
中央値 (Q1, Q3)	4.10 (3.80, 4.30)	4.10 (3.90, 4.30)

	ベースライン時	投与終了時
平均値 (標準偏差)	0.71 (0.17)	0.73 (0.18)
中央値 (Q1, Q3)	0.69 (0.60, 0.80)	0.70 (0.60, 0.82)



	ベースライン時	投与終了時
平均値 (標準偏差)	91.23 (14.40)	90.18 (14.58)
中央値 (Q1, Q3)	92.08 (83.83, 99.73)	90.95 (82.99, 99.16)

図6 eGFR 値の推移

有効性

1. 有効性解析対象症例における有効性

有効性解析対象症例3,194例における、SVR12達成率[※]は98.5% (3,146/3,194例)、SVR24達成率[※]は97.8% (2,108/2,156例)でした。

※ HCV RNA量が未検出または定量下限未満となった患者の割合

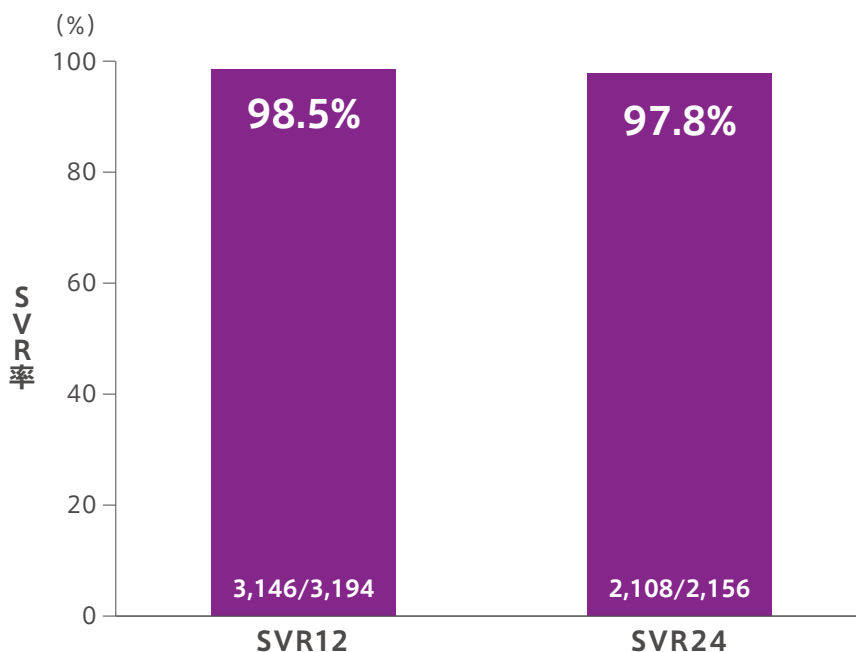


図7 有効性解析対象症例におけるSVR達成率

ウイルス学的治療不成功は48例であり、このうち29例は既治療患者で、16例はダクラタスビルとアスナプレビルの経口2剤併用療法を受けていました。

- a 有効性解析対象症例には22例の投与中止患者が含まれる。
- b SVR未達成患者48例のうち、6例は本剤投薬期間が8週間以上であったが最終のHCV RNA量検査結果は投与終了後10週より前の結果であった。

また、SVR未達成患者48例に含まれる本剤投与中止患者3例は以下のとおりである：2例は有害事象のためそれぞれ投与開始後26日および36日に本剤投与を中止した。1例は調査担当医師の判断により投与開始後57日で本剤投与を中止した。

2. 高齢患者、代償性肝硬変患者、IFN不適格／不耐容患者における有効性

有効性解析対象症例において、ベースライン時に65歳以上であった高齢患者、代償性肝硬変が確認された患者、IFN不適格／不耐容とされた患者のSVR達成率を図8、9に示します。

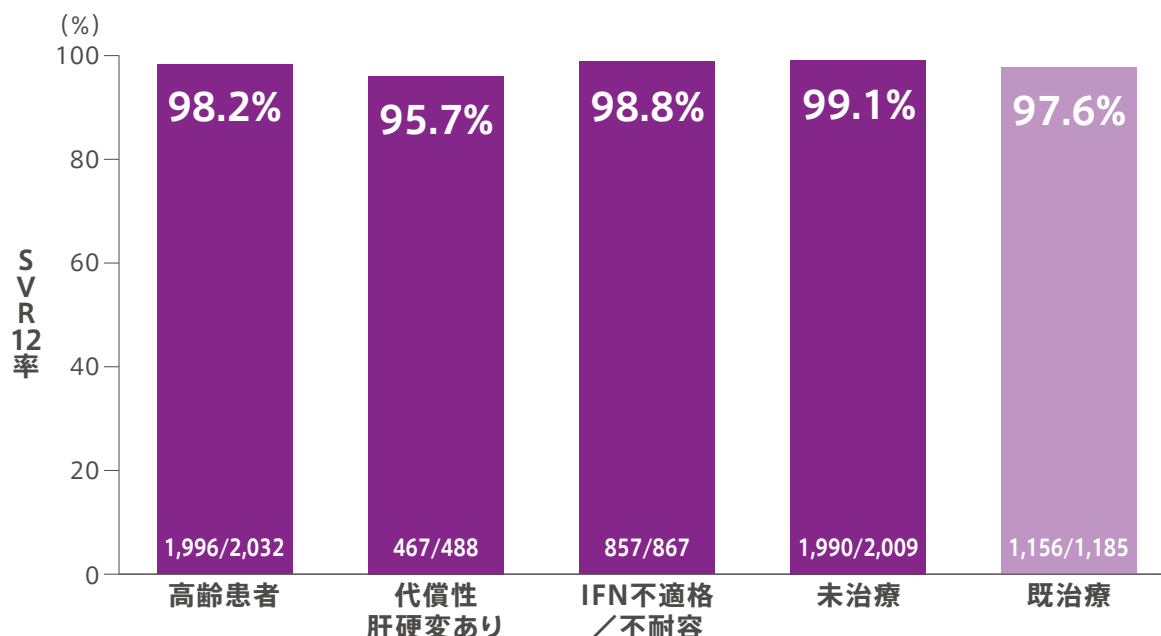


図8 背景因子別のSVR12達成率(サブグループ解析)

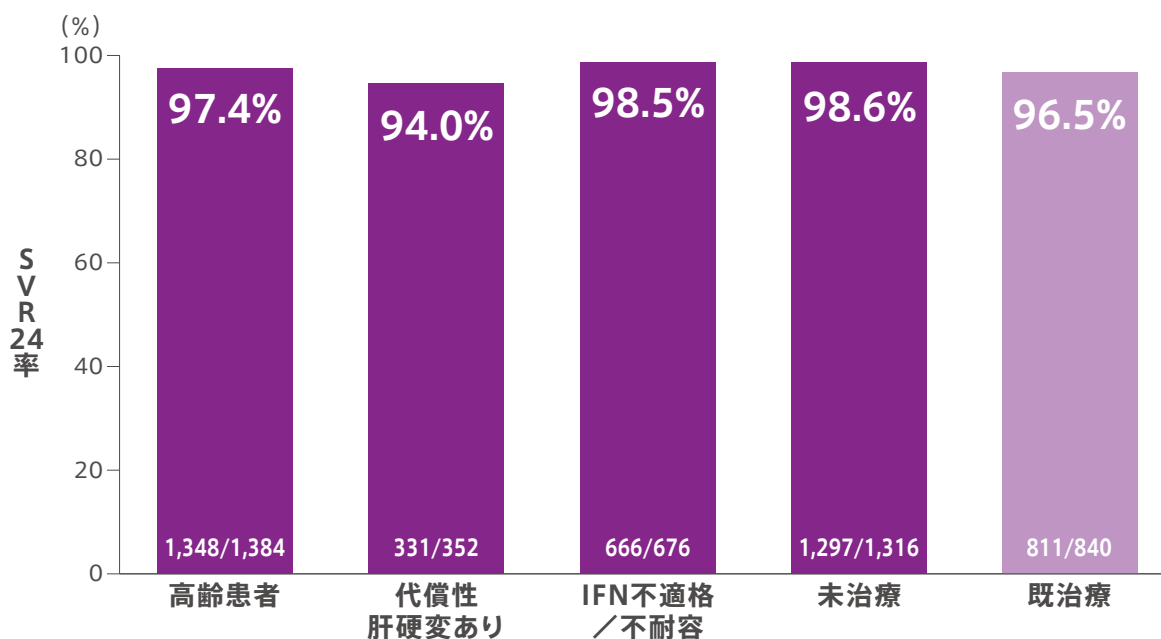


図9 背景因子別のSVR24達成率(サブグループ解析)

3. 既治療患者における前治療別の有効性

有効性解析対象症例において、HCV治療歴別のSVR達成率を図10、11に示します。

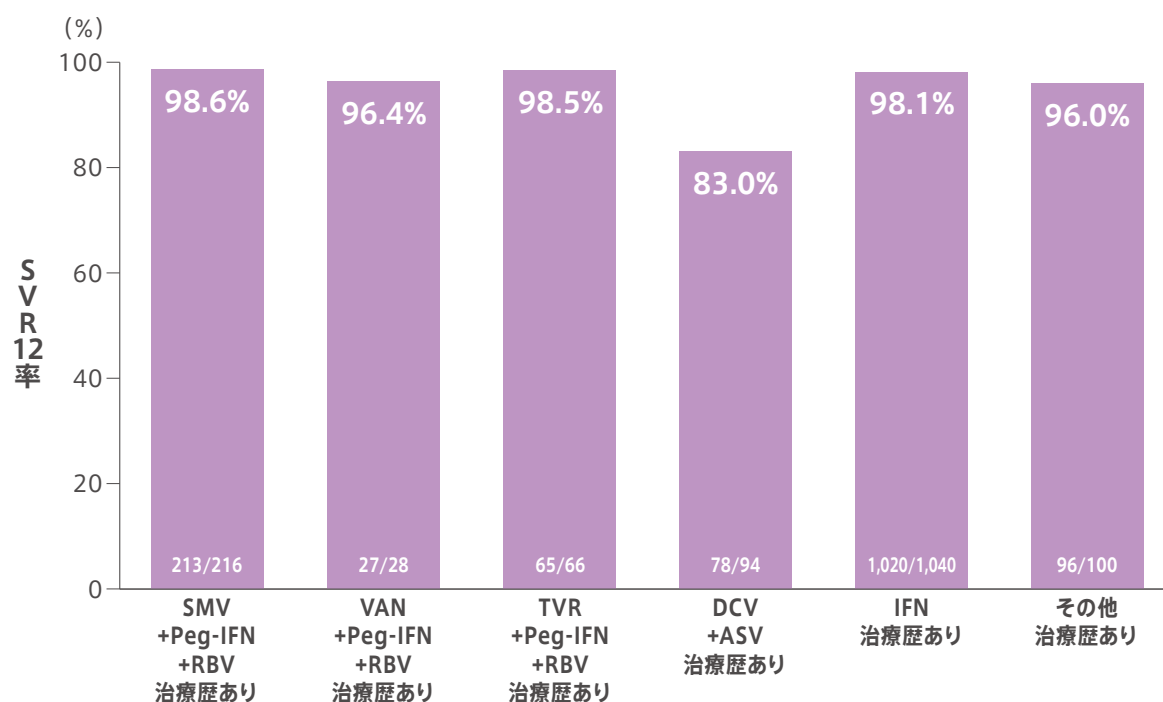


図10 既治療患者における前治療別のSVR12達成率

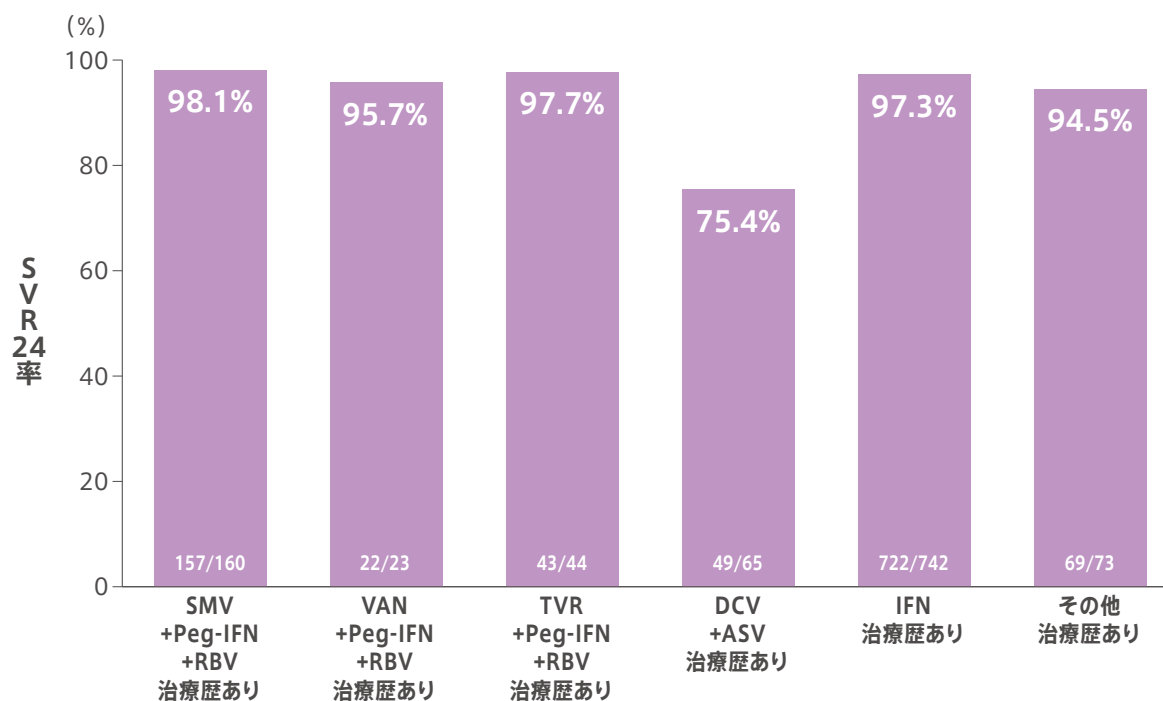


図11 既治療患者における前治療別のSVR24達成率

SMV : シメプレビル、RBV : リバビリン、VAN : パニプレビル、TVR : テラプレビル、DCV : ダクラタスビル、ASV : アスナプレビル

耐性変異出現状況

ジェノタイプ1bの患者において、ベースライン時にNS5A領域耐性変異の検査結果が得られた患者のSVR達成率を表16に示します。

注) ジェノタイプ1aの患者は症例数が少なかったため、掲載していません。

表16 ジェノタイプ1bの患者におけるベースライン時のNS5A領域耐性変異とSVR率の関係

	SVR12		SVR24	
	症例数 ^a	SVR達成 症例数 (%)	症例数 ^a	SVR達成 症例数 (%)
ベースライン時のNS5A領域耐性変異の 検査結果あり	878	864(98.4%)	716	702(98.0%)
未検出	419	419(100.0%)	335	335(100.0%)
検出(複数選択可)	459	445(96.9%)	381	367(96.3%)
A92K	1	1(100.0%)	0	0(0.0%)
L31I/M/V	85	83(97.6%)	68	66(97.1%)
P32L	1	1(100.0%)	1	1(100.0%)
P58D	2	2(100.0%)	0	0(0.0%)
Y93H	316	305(96.5%)	255	244(95.7%)
その他	124	122(98.4%)	111	109(98.2%)

a eCRFから入手した日常診療下でのベースライン時の検査結果を有する症例について集計を行った。

ウイルス学的治療不成功と評価された48例のうち、34例でベースライン時および／または治療終了後のNS5A領域耐性関連変異の検査結果を有しました。これら34例のうち、33例にベースライン時および／または治療終了後にY93変異および／またはL31変異が認められ、このうちY93変異(Y93H/N)が最も多く31例にみられました。一方、NS5B領域耐性関連変異については、48例中26例がベースライン時および／または治療終了後の検査結果を有し、ほぼすべての患者(26例中25例)でNS5B領域の耐性関連変異はみられませんでした。

治療終了後の検査結果が得られた25例中24例(96.0%)にNS5A領域耐性関連変異が検出され、NS5B領域については、25例中1例に耐性変異(L159F)が検出されました。

NS5A領域耐性関連変異について、ベースライン時*および治療終了後の両時点の検査結果を有する患者は16例でした。この16例中3例は、ベースライン時にY93変異を有していましたが、治療終了後にはY93変異に加えて新たにL31M/I/Vも検出されました。治療終了後にY93HまたはY93Nが検出された患者において、4例はベースライン時の耐性関連変異が未検出、1例はベースライン時にL31Mでしたが治療終了後にL31変異に加えて新たにY93Hが検出、1例はベースライン時にY93Hでしたが治療終了後にY93Nが検出されました。さらに16例中1例は、ベースライン時にその他の変異が検出されましたが、治療終了後では耐性関連変異が未検出でした。

続いてNS5A領域耐性関連変異について、ベースライン時の検査結果が得られず、治療終了後の検査結果が得られた患者は9例でしたが、これらの患者についてはベースライン時と治療終了後の耐性変異を比較することはできませんでした。また9例全例で、治療終了後のNS5A領域耐性変異(L31M/V/Fおよび／またはY93H)が検出されました。

ウイルス学的治療不成功と評価された48例のうち、過去にDCV+ASV併用療法によるHCV治療歴を有する患者は16例で、そのうちベースライン時のNS5A領域耐性関連変異の検査結果を有した患者は6例でした。この6例中、3例においてベースライン時にL31変異+Y93Hが認められ、残りはL31V+その他、Y93N、その他の変異がそれぞれ1例ずつ検出されました。DCV+ASV併用療法の治療歴を有する患者16例のうち、治療終了後のNS5A領域耐性関連変異の検査結果を有する患者は8例でした。このうち6例にL31変異+Y93変異、1例にL31Fが認められ、残りの1例はNS5A領域耐性関連変異が未検出でした。総じて、過去にDCV+ASV併用療法の治療歴を有する患者では、そのほとんどがL31およびY93変異の両方をベースライン時および／または治療終了後に有していました。

ウイルス学的治療不成功と評価された48例のうち、DCV+ASV併用療法以外の治療歴を有する患者は13例で、このうちベースライン時のNS5A領域耐性関連変異の検査結果を有する患者は8例でした。この8例中、1例にL31変異(L31M)、5例にY93変異(Y93H)が認められ、L31変異+Y93変異が検出された患者は認められませんでした。また、治療終了後のNS5A領域耐性関連変異の検査結果を有する患者も8例でしたが、このうち1例にL31M+Y93H、6例にY93H、1例にY93Nが検出されました。総じて、DCV+ASV併用療法以外の治療歴を有する患者では、そのほとんどがY93変異をベースライン時および／または治療終了後に有していました。

※ベースライン時の検査結果には、医療機関で測定されeCRFの病歴欄で収集された検査結果または中央測定機関で測定された検査結果を含む。

〈耐性変異解析における各種定義は以下のとおり〉

NS5A領域の耐性変異(ジェノタイプ1a) : K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/TおよびY93C/F/H/N/S

NS5A領域の耐性変異(ジェノタイプ1b) : L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K およびY93C/H/N/S

NS5B領域の耐性変異 : S96T, N142T, L159F, E237G, S282, C289I/L, L320F/I/V および V321A/I

検出カットオフ : 15%

<参考：ウイルス学的治療不成功例におけるベースライン時および治療終了後のNS5A / NS5B領域の耐性変異*1>

No.	ジェノタイプ*2	過去のHCV治療歴	NS5A領域耐性変異		NS5B領域耐性変異	
			ベースライン時	治療終了後	ベースライン時	治療終了後
1	1b	SMV+Peg-IFN+RBV 3剤併用療法	未検出	Y93H	未検出	未検出
2	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	解析不能	解析不能	未検出	未検出
3	1b	未治療	Y93H*3	L31M, Y93H	データなし	未検出
4	1b	未治療	Y93H*3	データなし	データなし	データなし
5	1b	未治療	Y93H*3	データなし	データなし	データなし
6	1b	その他	データなし	Y93H	データなし	未検出
7	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	データなし	Y93H	データなし	未検出
8	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) 単独療法	Y93H*3	Y93H	データなし	未検出
9	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	Y93H*3	Y93N	データなし	未検出
10	1b	未治療	Y93Y/H	L31V, Y93H	未検出	未検出
11	1a	DCV+ASV経口2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) 単独療法	Y93N*3	データなし	データなし	データなし
12	1a	未治療	未検出*3	Y93N	データなし	未検出
13	1b	未治療	データなし*3	Y93H	データなし	未検出
14	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	未検出	Y93H	未検出	未検出
15	1b	その他	Y93H*3	データなし	データなし	データなし
16	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	Y93H*3	データなし	データなし	データなし
17	1b	TVR+Peg-IFN+RBV 3剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法 その他	L31M*3	L31M, Y93H	データなし	データなし
18	1b	DCV+ASV経口2剤併用療法	データなし	L31V, Y93H	データなし	未検出
19	1b	DCV+ASV経口2剤併用療法	データなし	L31M, Y93H	データなし	未検出
20	1b	SMV+Peg-IFN+RBV 3剤併用療法 DCV+ASV経口2剤併用療法	データなし	L31F	データなし	L159F
21	1b	DCV+ASV経口2剤併用療法	データなし	L31M, Y93H	データなし	未検出
22	1b	Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	データなし	Y93H	データなし	未検出
23	1b	未治療	Y93 Mutant*3	L31I, Y93H	データなし	未検出
24	1b	SMV+Peg-IFN+RBV 3剤併用療法 DCV+ASV経口2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	その他*3	未検出	データなし	未検出
25	1b	未治療	Y93H*3	Y93H	データなし	未検出
26	1b	未治療	Y93H*3	データなし	データなし	データなし
27	1b	未治療	未検出*3	Y93H	データなし	未検出
28	1b	未治療	データなし	Y93H	データなし	未検出
29	1b	DCV+ASV経口2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) 単独療法	L31M, Y93H	L31M, Y93H	未検出	未検出
30	1b	DCV+ASV経口2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	L31M/V, Y93H	L31M, Y93H	未検出	未検出
31	1b	未治療	Y93H*3	Y93H	データなし	未検出
32	1b	その他	Y93H*3	データなし	データなし	データなし
33	1b	未治療	Y93H	データなし	未検出	データなし
34	1b	DCV+ASV経口2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) 単独療法	L31I/V, Y93H	L31I/V, Y93H/Y	未検出	未検出
35	1b	VAN+Peg-IFN+RBV 3剤併用療法 DCV+ASV経口2剤併用療法 Peg-IFN (or IFN) +RBV 2剤併用療法	L31V, その他*3	データなし	データなし	データなし

*1 ベースライン時および治療終了後のNS5A/NS5B領域の耐性変異について、データなしであった13例は除外した。

*2 ウイルス学的治療不成功となり血液を採取された患者のうち、8例は病歴欄にHCVのジェノタイプの記載がなく、血液サンプルからジェノタイプをシーケンシングし、この表に記載した。

*3 NS5A領域のベースライン時の耐性変異検査結果はeCRF(病歴)から入手したデータであり、中央測定機関においてはシーケンス解析を実施していない。

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー 16階

<http://www.gilead.co.jp/>

資料請求先

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: **0120-506-295** 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

STR18SW0074PH
2018年10月改訂