

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ペガシス皮下注90 μ g、②コペガス錠200mg
[一 般 名] ①ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、②リ
バビリン
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成22年10月25日

[審 議 結 果]

平成 23 年 6 月 1 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 23 年 5 月 17 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]	① ペガシス皮下注 90 μ g、② コペガス錠 200mg
[一 般 名]	① ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、② リバビリン
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 25 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル（1.0mL）中にペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）を 90 μ g 含有する注射剤 ② 1 錠中にリバビリンを 200mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	① 医療用医薬品（4）及び（6）新効能・新用量医薬品 ②医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	優先審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 5 月 17 日

[販 売 名] ① ペガシス皮下注 90μg、② コペガス錠 200mg
[一 般 名] ① ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、② リバビリン
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 10 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、C 型代償性肝硬変患者における本併用療法の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ① ペガシス皮下注 90μg
1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. 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) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者
 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
3. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

② コペガス錠 200mg
1. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）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) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者
 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2a（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

（下線部追加、変更）

[用法・用量] ① ペガシス皮下注 90μg
1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

2. 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) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として 1 回 180μg を週 1 回、皮下に投与する。

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。

3. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として 1 回 90μg を週 1 回、皮下に投与する。

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。

(下線部追加、変更)

② コペガス錠 200mg

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) と併用すること。

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。

体重	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

(変更なし)

審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 14 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ペガシス皮下注 180 μ g、同皮下注 90 μ g、② コペガス錠 200mg
- [一 般 名] ① ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)、② リバビリン
- [申 請 者 名] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 10 月 25 日
- [剤形・含量] ① 1 バイアル (1.0mL) 中にペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) を 180 μ g 又は 90 μ g 含有する注射剤
② 1 錠中にリバビリンを 200mg 含有する錠剤
- [申請時効能・効果] ① ペガシス皮下注 180 μ g、同皮下注 90 μ g
1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
② コペガス錠 200mg
1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
(一部削除、下線部追加)

- [申請時用法・用量] ① ペガシス皮下注 180 μ g、同皮下注 90 μ g
通常、成人には 1 回 180 μ g を週 1 回、皮下に投与する。
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。
(一部削除)
- ② コペガス錠 200mg
ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) と併用すること。
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。

体重	1 日投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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 型代償性肝硬変は、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）の持続感染に起因する C 型慢性肝炎から進展した病態である。C 型慢性肝炎は、自然経過において 10～15 年で約 40%が肝硬変に進展し、肝硬変まで進行した場合には、年率約 7～8%で肝細胞癌が発現することが報告されている（Ann Intern Med 131: 174-181, 1999）。本邦の肝癌又は肝硬変による死亡者数は、平成 21 年は約 4 万 1 千人であり（厚生労働省 平成 21 年〈2009〉人口動態統計〈確定数〉の概況 表 7）、ある医療施設において 1991 年～1997 年に報告された肝細胞癌発症例ではその約 70%が HCV の持続感染に由来すると報告されている（Mebio 16: 12-17, 1999）。また、肝硬変の代償期から非代償期への移行は年率 5～10%であり、非代償期に至った場合、黄疸、腹水、肝性脳症等、肝不全の進行による様々な症状が生じ重篤な病態となる。このように C 型代償性肝硬変は不可逆的かつ進行性の病態を辿ることから、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する治療としては、原因となる HCV の陰性化を目的とした抗ウイルス療法であるインターフェロン（以下、「IFN」）療法と、肝臓の炎症抑制を目的としたウルソデオキシコール酸又はグリチルリチン製剤等による肝保護療法が行われている。本邦において、C 型代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法としては、2006 年 4 月にインターフェロン ベータ（以下、「IFNβ」）製剤が、2008 年 10 月にインターフェロン アルファ（NAMALWA）（以下、「IFNα」）製剤が、「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）」の効能・効果で承認された。しかし、日本人の C 型慢性肝炎患者の約 7 割を占めると言われる Genotype 1 のうち高ウイルス量の肝硬変患者は適応から除かれており、現時点ではこれらの患者を対象として承認されている IFN 製剤はない。

一方、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）（以下、「PEG-IFNα-2a」）は、インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）に分岐メトキシポリエチレングリコール（以下、「PEG」）を共有結合した修飾タンパク質であり、既存の IFN 製剤と比較して持続的な体内動態を示すことから、投与頻度の低減が可能な IFN 製剤として開発され、2003 年 10 月に PEG-IFNα-2a 単独投与による「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果を取得している。また、RNA 及び DNA ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示すプリンヌクレオシド類似体であるリバビリンは、IFN 製剤との併用により IFN 製剤の有効性を向上させることが確認され、PEG-IFNα-2a とリバビリンの併用療法について「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」（セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者、及び IFN 単独療法で無効又は IFN 単独療法後再燃した患者）に係る効能・効果を取得している。

今般、申請者は、C 型代償性肝硬変患者を対象とした PEG-IFNα-2a とリバビリンの併用による臨床試験を実施し、その試験成績を踏まえて承認申請に至った。

なお、海外では、PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用療法は C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎に対して適応を有しており、2002 年 6 月に欧州、2002 年 12 月に米国でそれぞれ承認されたのをはじめ、2011 年 3 月現在 110 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料

品質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

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。また、臨床薬理試験成績に関する資料は提出されていないが、有効性及び安全性に係る評価資料として提出されている国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JV19595）において、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの薬物動態が検討されている。国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JV19595）における PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの血清中又は血漿中濃度の測定には、それぞれ PEG-IFN α -2a 初回承認申請時（平成 15 年 10 月承認）に提出された分析法（ELISA 法）、又はリバビリンの併用療法に係る効能追加の製造販売承認事項一部変更承認申請時（平成 19 年 1 月承認、以下、「併用療法効能追加一変申請時」）に提出された分析法（LC-MS/MS 法）が用いられた。

(ii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として 2 試験が提出された。

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験番号 JV19595 : 5.3.5.1-1 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 75 歳以下で、表 1 の基準に該当する C 型代償性肝硬変患者（目標症例数 150 例）を対象に、PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化部分盲検¹並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。

<表 1 主な組入れ基準>

①に該当し、②及び③を満たす患者
① スクリーニング時の肝生検で肝硬変（線維化スコア：F4）と診断 なお、施設での組織診断で F4 と判定されない場合で、以下の i) ～iii) のいずれかの基準を満たす場合、病理判定委員による組織診断結果をスクリーニングデータとして用いることができる。
i) 画像診断で肝硬変と判断され、さらに、以下のいずれかの基準を満たす
・ 食道又は胃静脈瘤が認められる（治療を要する又は破裂の既往歴のある場合は除く）
・ 血小板数 $<100,000/\text{mm}^3$ 又は血清アルブミン $\leq 3.5\text{g/dL}$
ii) 腹腔鏡検査等にて肝表面に結節形成が確認
iii) 以下の判別式 ^{a)} が ≥ 0
$\gamma\text{-グロブリン}(\%) \times 0.124 + \text{ヒアルロン酸}(\mu\text{g/L}) \times 0.001 + \text{性別}^* \times (-0.413) + \text{血小板}(10^4/\text{mm}^3) \times (-0.075) - 2.005$
* 男性=1、女性=2
② Child-Pugh 分類 A であり、かつ腹水、肝性脳症を認めない患者
③ 以下のいずれの臨床検査値も満たす患者
総ビリルビン $<2.0\text{mg/dL}$ 、血清アルブミン $>3.0\text{g/dL}$ 、プロトロビン時間の延長 <4.0 秒又は活性値 $>60\%$ 、 ヘモグロビン濃度 $\geq 12\text{g/dL}$ 、好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$

a) Hepatol Res 18: 252-266, 2000

¹ 観察群は非盲検

用法・用量は PEG-IFN α -2a 90 μ g 又は 180 μ g を週 1 回皮下投与、リバビリン 1 日 600～1,000mg を表 2 の用法・用量で 1 日 2 回に分けて経口投与を、48 週間併用することとされた。また、抗ウイルス療法を実施しない観察群²が設定された。なお、ヘモグロビン（以下、「Hb」）、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合は、表 3 の基準に従って PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの投与量を調節することとされた。

<表 2 リバビリンの投与量>

スクリーニング時の体重	1 日あたりの投与量	用法
≤60kg	600mg	朝食後：200mg、夕食後：400mg
60kg< ≤80kg	800mg	朝食後：400mg、夕食後：400mg
80kg<	1,000mg	朝食後：400mg、夕食後：600mg

<表 3 減量、休薬及び中止基準>

検査項目	検査値	PEG-IFN α -2a ^{a)}	リバビリン
Hb	心疾患又はその既往歴のない患者	変更なし	600mg/日→200mg/日 (11g/dL 以上で 400mg への増量可) 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日 (11g/dL 以上で 600mg への増量可、また、減量後、回復傾向がみられない場合は 200mg/日まで減量可)
			600mg/日→200mg/日 (10g/dL 以上で 400mg への増量可) 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日 (10g/dL 以上で 600mg への増量可、また、減量後、回復傾向がみられない場合は 200mg/日まで減量可)
	8.5g/dL 未満		中止
	心疾患又はその既往歴のある患者	変更なし	600mg/日→200mg/日 (11g/dL 以上で 400mg への増量可) 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日 (11g/dL 以上で 600mg への増量可、また、減量後、回復傾向がみられない場合は 200mg/日まで減量可)
			600mg/日→200mg/日 (10g/dL 以上で 400mg への増量可) 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日 (10g/dL 以上で 600mg への増量可、また、減量後、回復傾向がみられない場合は 200mg/日まで減量可)
			中止
好中球数	1,000/mm ³ 未満	半量に減量 (1,000/mm ³ 以上で全量に復帰可)	変更なし
	750/mm ³ 未満	1/4 量に減量 (750/mm ³ 以上で半量投与再開 (全量に復帰可))	変更なし
	500/mm ³ 未満	休薬 (500/mm ³ 以上で 1/4 量投与再開 (半量に増量後、全量に復帰可))	休薬 (500/mm ³ 以上で投与再開)
	250/mm ³ 未満		中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満	休薬 (50,000/mm ³ 以上で半量投与再開 (全量に復帰可))	休薬 (50,000/mm ³ 以上で投与再開)
	35,000/mm ³ 未満	休薬 (50,000/mm ³ 以上で 1/4 量投与再開 (半量まで増量可))	休薬 (50,000/mm ³ 以上で投与再開)
	25,000/mm ³ 未満		中止

a) PEG-IFN α -2a を休薬した場合は、PEG-IFN α -2a を再開するまでリバビリンも休薬することとし、PEG-IFN α -2a を中止した場合は、リバビリンも中止することとした。また、PEG-IFN α -2a を 28 日以上休薬した場合は中止することとした。

² グリチルリチン・グリシン・システインを含有する製剤やウルソデオキシコール酸を含有する製剤の使用、並びに瀉血療法の実施は可とされた (90 μ g 群及び 180 μ g 群ではこれらの薬剤は使用不可)

本試験の目標症例数は、試験の途中で以下のように変更された。

本試験開始時に申請者は、「肝癌の既往歴のない患者」の部分集団解析において、観察群と 90µg 群又は 180µg 群との主要評価項目における比較で 80%以上の検出力を確保するために、「肝癌の既往歴のない患者」だけで各群 30 例以上、「肝癌の既往歴のある患者」も含め、全患者では各群 60 例を目標症例数として設定した。しかし、「肝癌の既往歴のある患者」の組入れは、登録開始 1 年後の 20■年■月■日時点で 3.5% (■例) と当初の予想より少なく、登録を続けても大幅に増加する可能性は低いと予想された。そこで、申請者は、全患者で各群 30 例の結果を集積できれば、観察群と 90µg 群又は 180µg 群との主要評価項目における比較において 80%以上の検出力を確保できると考えたこと、また、抗ウイルス療法による治療を禁止した観察群に対する倫理的な配慮から、20■年■月■日に、観察群の目標症例数を 30 例に変更した。観察群の登録は 90µg 群及び 180µg 群が各群 30 例を超えた時点で中止とし、その時点までに登録された患者を投与群間の比較を行う際の主要な有効性解析対象集団とすることとした（観察群の登録が中止されるまでが「前期」とされた）。なお、90µg 群及び 180µg 群については、PEG-IFNα-2a とリバビリン併用時の安全性の情報を得るために、当初の計画通り観察群の登録中止後も各群 60 例を目標症例数として組み入れが継続された（本試験の全期間が「通期」とされた）。

無作為化された 163 例のうち、90µg 群及び 180µg 群において治験薬が投与された症例並びに観察群において観察が開始された症例計 157 例（90µg 群 61 例、180µg 群 63 例及び観察群 33 例）全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）（通期）とされた。また、観察群の登録中止までに登録された患者 96 例（90µg 群 33 例、180µg 群 30 例及び観察群 33 例）が FAS（前期）とされ、FAS（前期）が主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS（前期）における投与終了後 24 週時の HCV-RNA の持続陰性化（以下、「SVR」：sustained virologic response）率³は、表 4 のとおりであり、観察群に対し、90µg 群及び 180µg 群のいずれも統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0021$ 及び $p=0.0037$ 、Fisher の正確確率検定、有意水準 両側 5%、Holm の方法により検定の多重性を調整）。

＜表 4 FAS（前期）における SVR 率＞

	観察群 (33 例)	90µg 群 (33 例)	180µg 群 (30 例)
SVR 率 (例数)	0.0% (0 例)	27.3% (9 例)	23.3% (7 例)
[95%信頼区間]	[0.0%, 10.6%]	[13.3%, 45.5%]	[9.9%, 42.3%]
p 値 (vs.観察群)	—	0.0021	0.0037

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 90µg 群及び 180µg 群でいずれも全例に認められ、観察群では有害事象が 87.9% (29/33 例)に認められた⁴。いずれかの群で 20.0%以上認められた有害事象を表 5 に、90µg 群及び 180µg 群のいずれかで 20.0%以上に認められた副作用を表 6 に示した。

³ 観察群は標準治療期間 48 週時に HCV-RNA が陽性の場合、無効例とされた

⁴ 観察群で認められた有害事象の因果関係は判定されなかった

<表 5 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象>

	観察群 (33 例)		90μg 群 (61 例)		180μg 群 (63 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	87.9%	29	100.0%	61	100.0%	63
好中球数減少	9.1%	3	95.1%	58	96.8%	61
白血球数減少	3.0%	1	88.5%	54	90.5%	57
発熱	21.2%	7	78.7%	48	96.8%	61
赤血球数減少	0.0%	0	78.7%	48	84.1%	53
血小板数減少	0.0%	0	78.7%	48	79.4%	50
Hb 減少	0.0%	0	77.0%	47	85.7%	54
倦怠感	21.2%	7	73.8%	45	74.6%	47
ヘマトクリット減少	0.0%	0	60.7%	37	68.3%	43
リンパ球数減少	3.0%	1	45.9%	28	60.3%	38
頭痛	6.1%	2	45.9%	28	49.2%	31
そう痒症	3.0%	1	45.9%	28	47.6%	30
不眠症	3.0%	1	41.0%	25	28.6%	18
関節痛	6.1%	2	37.7%	23	36.5%	23
鼻咽頭炎	30.3%	10	36.1%	22	39.7%	25
咳嗽	15.2%	5	34.4%	21	38.1%	24
発疹	9.1%	3	34.4%	21	30.2%	19
咽喉頭疼痛	12.1%	4	26.2%	16	19.0%	12
便秘	6.1%	2	26.2%	16	14.3%	9
γ-GTP 増加	3.0%	1	24.6%	15	34.9%	22
脱毛症	0.0%	0	24.6%	15	22.2%	14
全身性そう痒症	3.0%	1	24.6%	15	19.0%	12
悪心	9.1%	3	23.0%	14	25.4%	16
鼻出血	3.0%	1	23.0%	14	17.5%	11
ALT 増加	9.1%	3	21.3%	13	41.3%	26
血中リン減少	9.1%	3	21.3%	13	19.0%	12
AST 増加	3.0%	1	19.7%	12	41.3%	26
食欲不振	3.0%	1	19.7%	12	22.2%	14
背部痛	9.1%	3	18.0%	11	25.4%	16
注射部位そう痒感	0.0%	0	18.0%	11	22.2%	14
熱感	0.0%	0	14.8%	9	27.0%	17
口内炎	0.0%	0	14.8%	9	20.6%	13
注射部位紅斑	0.0%	0	11.5%	7	22.2%	14
体重減少	0.0%	0	3.3%	2	20.6%	13

<表 6 90μg 群及び 180μg 群のいずれかで 20.0%以上に認められた副作用>

	90μg 群 (61 例)		180μg 群 (63 例)			90μg 群 (61 例)		180μg 群 (63 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	61	100.0%	63	不眠症	31.1%	19	27.0%	17
好中球数減少	95.1%	58	96.8%	61	脱毛症	24.6%	15	22.2%	14
白血球数減少	88.5%	54	90.5%	57	全身性そう痒症	23.0%	14	19.0%	12
Hb 減少	77.0%	47	85.7%	54	食欲不振	18.0%	11	22.2%	14
赤血球数減少	78.7%	48	84.1%	53	γ-GTP 増加	18.0%	11	34.9%	22
血小板数減少	78.7%	48	77.8%	49	咳嗽	16.4%	10	25.4%	16
倦怠感	73.8%	45	73.0%	46	注射部位そう痒感	16.4%	10	22.2%	14
発熱	67.2%	41	92.1%	58	悪心	16.4%	10	20.6%	13
ヘマトクリット減少	60.7%	37	68.3%	43	熱感	14.8%	9	23.8%	15
リンパ球数減少	44.3%	27	60.3%	38	AST 増加	13.1%	8	36.5%	23
頭痛	44.3%	27	49.2%	31	ALT 増加	13.1%	8	34.9%	22
そう痒症	44.3%	27	41.3%	26	注射部位紅斑	11.5%	7	22.2%	14
関節痛	34.4%	21	31.7%	20	体重減少	3.3%	2	20.6%	13
発疹	32.8%	20	28.6%	18					

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、90μg 群 16.4% (10/61 例)、180μg 群 27.0% (17/63 例) 及び観察群 18.2% (6/33 例) に認められ、このうち 2 例以上に認められた事象は「肝の悪性新生物」(90μg 群 11.5% 〈7/61 例〉、180μg 群 11.1% 〈7/63 例〉及び観察群 9.1% 〈3/33 例〉)であった。また、90μg 群の「吐血」及び「腹水」、180μg 群の「肝の悪性新生物」、「腰筋膿

瘍」、「間質性肺疾患」及び「不安」の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、本試験において PEG-IFN α -2a とリバビリンの薬物動態が検討⁵され (PEG-IFN α -2a: 90 μ g 群 5 例及び 180 μ g 群 2 例、リバビルン: 14 例)、PEG-IFN α -2a の C_{max} は 90 μ g 群 12.4 $\pm$ 3.68ng/mL、180 μ g 群 19.5ng/mL 及び 30.2ng/mL、AUC_{0-168h} は 90 μ g 群 1,850 $\pm$ 582ng $\cdot$ h/mL、180 μ g 群 2,920ng $\cdot$ h/mL 及び 4,390ng $\cdot$ h/mL であった (いずれも 90 μ g 群は平均値 $\pm$ 標準偏差、180 μ g 群は各値)。リバビリンの C_{max} 及び AUC_{0-168h} はそれぞれ 2,550 $\pm$ 454ng/mL 及び 24,500 $\pm$ 4,900ng $\cdot$ h/mL であった (平均値 $\pm$ 標準偏差)。

(2) 国内第Ⅲ相一般臨床試験 (試験番号 JV19889 : 5.3.5.2-1 <20 年 月～20 年 月>)

JV19595 試験で観察群に割り付けられ、JV19595 試験の観察終了時 (48 週時) 又は経過観察期間 (24 週間) の間に HCV-RNA 陽性が確認された C 型代償性肝硬変患者⁶ (目標症例数 30 例) を対象に、PEG-IFN α -2a とリバビルン併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 16 施設で実施された。

用法・用量は PEG-IFN α -2a 180 μ g を週 1 回皮下投与、リバビルン 600～1,000mg を表 2 の用法・用量で 1 日 2 回に分けて経口投与を、48 週間併用することとされた。また、Hb、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合は、表 3 の減量及び中止基準に従って、PEG-IFN α -2a 又はリバビリンの投与量を調節することとされた。

総投与症例 25 例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である SVR 率 [95%信頼区間] は、32.0% (8/25 例) [14.9%, 53.5%] であった。

安全性について、有害事象及び副作用は全例に認められた。20.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 7 及び表 8 に示した。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、「肝の悪性新生物」が 3 例及び「痔出血・好中球数減少」が 1 例の、16.0% (4/25 例) に認められた。このうち「痔出血・好中球数減少」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<表 7 20.0%以上に認められた有害事象>

	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	25	γ GTP 増加	52.0%	13	呼吸困難	32.0%	8
好中球数減少	100.0%	25	関節痛	52.0%	13	咽喉頭疼痛	28.0%	7
発熱	100.0%	25	ヘマトクリット減少	48.0%	12	湿性咳嗽	28.0%	7
白血球数減少	88.0%	22	食欲減退	44.0%	11	発疹	28.0%	7
血小板数減少	84.0%	21	頭痛	44.0%	11	鼻出血	24.0%	6
赤血球数減少	84.0%	21	鼻咽頭炎	44.0%	11	下痢	20.0%	5
倦怠感	72.0%	18	不眠症	44.0%	11	筋痙攣	20.0%	5
Hb 減少	68.0%	17	AST 増加	40.0%	10	全身性そう痒症	20.0%	5
リンパ球数減少	60.0%	15	脱毛症	36.0%	9	注射部位そう痒感	20.0%	5
そう痒症	56.0%	14	ALT 増加	32.0%	8	背部痛	20.0%	5
咳嗽	56.0%	14	悪寒	32.0%	8	網膜滲出物	20.0%	5

⁵ PEG-IFN α -2a の同一用量が 12 週時点及びその直前 4 週間以上投与されていた患者、並びにリバビリンの割付用量が 12 週時点及びその直前 4 週間以上投与されていた患者が対象とされた

⁶ Hb 濃度 $\geq$ 11g/dL、好中球数 $\geq$ 1,200/mm³、血小板数 $\geq$ 60,000/mm³の患者 (表 1 に示した臨床検査項目のうち他の臨床検査値の基準は JV19595 試験と同一)

<表 8 20.0%以上に認められた副作用>

	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	25	関節痛	52.0%	13	呼吸困難	32.0%	8
好中球数減少	100.0%	25	ヘマトクリット減少	48.0%	12	ALT 増加	28.0%	7
発熱	96.0%	24	食欲減退	44.0%	11	咽喉頭疼痛	28.0%	7
白血球数減少	88.0%	22	頭痛	44.0%	11	発疹	24.0%	6
血小板数減少	84.0%	21	不眠症	44.0%	11	注射部位そう痒感	20.0%	5
赤血球数減少	84.0%	21	そう痒症	40.0%	10	全身性そう痒症	20.0%	5
Hb 減少	68.0%	17	AST 増加	36.0%	9	湿性咳嗽	20.0%	5
倦怠感	68.0%	17	脱毛症	36.0%	9	鼻出血	20.0%	5
リンパ球数減少	60.0%	15	咳嗽	36.0%	9	網膜滲出物	20.0%	5
γ-GTP 増加	52.0%	13	悪寒	32.0%	8	鼻咽頭炎	20.0%	5

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) C 型代償性肝硬変における PEG-IFNα-2a とリバビリン併用療法の位置付けについて

申請者は、C 型代償性肝硬変に対する治療の現状を踏まえ、PEG-IFNα-2a とリバビリンの併用療法（以下、「本併用療法」）の位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における C 型代償性肝硬変に対する治療として、ウイルスの排除を目的とする抗ウイルス療法と肝炎の沈静化を目的とする肝底護療法が行われている。抗ウイルス療法としては、IFNα 製剤及び IFNβ 製剤の単独療法が適応を有しているものの、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者は適応対象から除外されている。

今般、JV19595 試験及び JV19889 試験において「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を含む C 型代償性肝硬変患者に対する本併用療法の有効性と安全性が確認されたこと、既存の IFN 製剤は週 3 回以上の投与が必要であるのに対し PEG-IFNα-2a は週 1 回投与での治療が可能であり、患者の負担の軽減につながると考えられることから、本併用療法は抗ウイルス療法が存在しなかった「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を含む総ての C 型代償性肝硬変患者に対して、標準的な抗ウイルス療法と位置づけられると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本邦で C 型代償性肝硬変に対する IFN 製剤として IFNα 製剤及び IFNβ 製剤が承認されているものの、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者は適応対象に含まれない。今般、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者も含む C 型代償性肝硬変患者を対象とした JV19595 試験及び JV19889 試験において本併用療法の有効性が示され、安全性も許容可能と考えられたことから、本併用療法は C 型代償性肝硬変患者に対する抗ウイルス療法として使用可能であると考ええる。

しかし、C 型慢性肝炎では、Genotype、ウイルス量及び IFN 製剤による治療歴の有無により IFN 治療に対する反応性が異なることが知られており、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の治療反応性の良い患者では PEG-IFNα の単独療法でも比較的高い有効性が得られること、及びリバビリンを併用することによる副作用発現等のリスクの増加等から、C 型慢性肝炎に対する本併用療法の適応は、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」又は「既存の IFN 治療で無効又は再燃した場合」に限定されている。機構は、C 型代償性肝硬変は C 型慢性肝炎から進行した連続

病態であることを踏まえると、JV19595 試験及び JV19889 試験では総ての Genotype 及びウイルス量患者が対象に含まれていたものの、これら総ての患者を本併用療法の適応に含めるべきかは慎重に検討する必要があると考える（「(4) 効能・効果」の項参照）。

なお、C 型非代償性肝硬変については、JV19595 試験及び JV19889 試験では除外されていたこと、肝不全状態を呈する非代償期におけるウイルス排除の治療意義は明確になっていないこと、本併用療法による安全性上の懸念も大きいこと、海外においても本併用療法の適応に含まれていないことから、本併用療法の治療対象とすべきではないと考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) ～ 3) より、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 試験デザインについて

① 主要評価項目を SVR 率とすることについて

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。C 型慢性肝炎では SVR が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り得るかについては、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 を指標として本併用療法の有効性を評価した成績を受け入れることは可能と考える。

② 対照群について

機構は、JV19595 試験立案時には本邦で C 型代償性肝硬変に対し適応を有する抗ウイルス療法は存在せず比較対照となる薬剤がなかったこと、JV19595 試験の主要評価項目である SVR 率の判断に用いる HCV-RNA のウイルス量は客観的な指標であること、及び PEG-IFN α -2a は皮下投与製剤であり投与に際し侵襲を伴うことから、対照群として抗ウイルス療法を行わない観察群を設定し、JV19595 試験を実施したことについては差し支えないと考える。なお、JV19595 試験の観察群において、観察期間終了時に HCV が陰性化した患者は認められなかった。

③ JV19595 試験の解析計画の変更について

JV19595 試験では「肝癌の既往のある患者」の組入れが当初の予想よりも少なかったことから、目標症例数が試験途中で変更された（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験」の項参照）。

機構は、「肝癌の既往のある患者」の組入れについては、対面助言（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日

薬機審長発第 第 号) における指摘 (組入れの必要性、有効性及び安全性評価への影響に対する事前検討、肝癌治療後の期間の取扱いの明確化) も踏まえ、試験計画立案時に、より慎重に検討を行った上でその是非について判断すべきであったと考える。また、目標症例数の変更は事前に規定されておらず、観察群は非盲検であったことから、試験途中までに得られた情報に基づいて目標症例数の変更を行うことにより、試験結果に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

しかし、「2) 主要評価項目の結果について」の項で示したように、C 型代償性肝硬変患者では自然経過で HCV-RNA が陰性化する可能性は極めて低く、JV19595 試験の観察群で SVR に至った症例は結果的に認められなかったことを踏まえると、当該変更は本併用療法の有効性の結論に大きな影響を与える程度のもではなかったと考える。

2) 主要評価項目の結果について

JV19595 試験及び JV19889 試験における SVR 率を表 9 に示した。JV19595 試験の主要評価項目である前期における SVR 率について、観察群に対し、90 μ g 群及び 180 μ g 群のいずれにおいても統計学的な有意差が認められた ($p=0.0021$ 及び $p=0.0037$, Fisher の正確確率検定、有意水準 両側 5%、Holm の方法により検定の多重性を調整)。本試験では、試験途中で症例数の変更がなされたものの、C 型慢性肝炎では自然経過で HCV-RNA が陰性化する可能性は極めて低く、観察群で SVR に至った症例は認められなかったことを踏まえると、90 μ g 群及び 180 μ g 群の SVR 率の結果から、有効性について評価は可能と考える。また、機構は、JV19595 試験の通期における SVR 率及び JV19889 試験における SVR 率は、JV19595 試験の前期における SVR 率に対し劣る傾向はないことを確認した。したがって、機構は、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性は示されたと考える。

＜表 9 JV19595 試験及び JV19889 試験における SVR 率＞

試験	観察群	90 μ g 群	180 μ g 群
JV19595 (前期) [95%信頼区間]	0.0% (0/33 例) [0.0%, 10.6%]	27.3% (9/33 例) [13.3%, 45.5%]	23.3% (7/30 例) [9.9%, 42.3%]
p 値 (vs. 観察群) ^{a)}	—	0.0021	0.0037
JV19595 (通期) [95%信頼区間]	—	27.9% (17/61 例) [17.1%, 40.8%]	27.0% (17/63 例) [16.6%, 39.7%]
JV19889 [95%信頼区間]	—	—	32.0% (8/25 例) ^{b)} [14.9%, 53.5%]

a) Fisher の正確確率検定、有意水準 両側 5%、Holm の方法により検定の多重性を調整

b) JV19595 試験で観察群に割り付けられた患者を対象としている

一方、C 型代償性肝硬変における真の治療目的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であるが、本申請に際し、長期観察の結果は提出されていない。機構は、今後、製造販売後調査等において、本併用療法による治療後の経過についても情報を集積する必要があると考える。

3) 患者背景による有効性について

JV19595 試験 (通期) 及び JV19889 試験について、Genotype、ウイルス量及び IFN 治療歴

別の SVR 率を表 10 に示した。また、既存の IFN α 製剤の適用対象に含まれない「Genotype 1 かつ HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」を含む部分集団に対する SVR 率を表 11 に示した。

＜表 10 JV19595 試験（通期）及び JV19889 試験における部分集団毎の SVR 率＞

		JV19595 試験（通期）						JV19889 試験	
		観察群（33 例）		90 μ g 群（61 例）		180 μ g 群（63 例）		180 μ g 群（25 例）	
		割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
	Genotype 1	0.0%	0/28 例	20.8%	10/48 例	24.5%	13/53 例	25.0%	5/20 例
	低ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/2 例	66.7%	2/3 例	66.7%	2/3 例	—	—
	高ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/26 例	17.8%	8/45 例	22.0%	11/50 例	25.0%	5/20 例
	Genotype 2	0.0%	0/5 例	50.0%	6/12 例	40.0%	4/10 例	60.0%	3/5 例
	低ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/2 例	100.0%	1/1 例	66.7%	2/3 例	100.0%	2/2 例
	高ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/3 例	45.5%	5/11 例	28.6%	2/7 例	33.3%	1/3 例
IFN 製剤 治療歴	無	0.0%	0/17 例	34.3%	12/35 例	20.0%	7/35 例	30.0%	3/10 例
	Genotype 1 かつ高ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/14 例	19.2%	5/26 例	16.1%	5/31 例	12.5%	1/8 例
	「Genotype 1 かつ高ウイルス量 ^{a)} 」以外	0.0%	0/3 例	77.8%	7/9 例	50.0%	2/4 例	100.0%	2/2 例
	有	0.0%	0/16 例	19.2%	5/26 例	35.7%	10/28 例	33.3%	5/15 例
	Genotype 1 かつ高ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/12 例	15.8%	3/19 例	31.6%	6/19 例	33.3%	4/12 例
	「Genotype 1 かつ高ウイルス量 ^{a)} 」以外	0.0%	0/4 例	28.6%	2/7 例	44.4%	4/9 例	33.3%	1/3 例

a) 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

＜表 11 JV19595 試験（通期）及び JV19889 試験における Genotype 1 の患者の SVR 率＞

		JV19595 試験（通期）						JV19889 試験	
		観察群（28 例）		90 μ g 群（48 例）		180 μ g 群（53 例）		180 μ g 群（20 例）	
		割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
	Genotype 1	0.0%	0/28 例	20.8%	10/48 例	24.5%	13/53 例	25.0%	5/20 例
	100KIU/mL 未満 ^{a)}	0.0%	0/2 例	66.7%	2/3 例	66.7%	2/3 例	—	—
	100 KIU/mL 以上 500KIU/mL 未満 ^{a)}	0.0%	0/4 例	40.0%	2/5 例	50.0%	2/4 例	40.0%	2/5 例
	500KIU/mL 以上 ^{a)}	0.0%	0/22 例	15.0%	6/40 例	19.6%	9/46 例	20.0%	3/15 例

a) アンプリコアモニター法により測定した値

Genotype、ウイルス量及び IFN 治療歴別の部分集団解析については、各患者層の症例数が少なく十分な比較検討は困難であるが、一般に難治とされる高ウイルス量の患者では低ウイルス量の患者と比較して SVR 率が低い傾向が認められた。また、機構は、「Genotype 1 かつ HCV RNA 量が 500KIU/mL 以上」に該当する患者について、本併用療法により SVR が得られた患者が存在することを確認した。

(3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) について検討した結果、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法について、C 型慢性肝炎を対象とした試験成績と比べて肝硬変患者では血球系の減少の発現頻度が高く、特に注意が必要と考えるが、発現した有害事象は C 型慢性肝炎患者において既知の事象であり、十分な注意喚起と減量及び中止を含む適切な対応をとることで、安全性は許容可能と考える。ただし、製造販売後調査等において有害事象の発現状況を確認し、必要に応じて情報提供及び更なる注意喚起の要否を検討する必要があると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) C 型代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況について

JV19595 試験の 90 μ g 群、あるいは JV19595 試験及び JV19889 試験の 180 μ g 群の併合解析において 20.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況を表 12（投与 8 週まで）及び表 13（投与 48 週まで）に示した。有害事象の多くは投与開始初期に発現しており、投与開始初期

は特に患者の状態や臨床検査値に十分な注意が必要と考える。なお、投与期間が長くなるにつれて発現率が上昇するような有害事象は認められなかった。

死亡例は、JV19595 試験及び JV19889 試験のいずれにおいても認められなかった。認められた重篤な有害事象は表 14 のとおりであり、原疾患である肝硬変の影響が考えられる「肝の悪性新生物」以外には、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

<表 12 JV19595 試験及び JV19889 試験の併合解析で 20.0%以上に発現した有害事象の時期別発現状況（投与 8 週まで）^{a)}>

有害事象	～2 週		3～4 週		5～6 週		7～8 週	
	90μg 群 (61 例)	180μg 群 (88 例)	90μg 群 (61 例)	180μg 群 (88 例)	90μg 群 (60 例)	180μg 群 (88 例)	90μg 群 (60 例)	180μg 群 (88 例)
全体	98.4% (60 例)	100.0% (88 例)	77.0% (47 例)	78.4% (69 例)	61.7% (37 例)	65.9% (58 例)	46.7% (28 例)	53.4% (47 例)
発熱	59.0% (36 例)	89.8% (79 例)	4.9% (3 例)	2.3% (2 例)	1.7% (1 例)	1.1% (1 例)	3.3% (2 例)	2.3% (2 例)
好中球数減少	67.2% (41 例)	76.1% (67 例)	8.2% (5 例)	14.8% (13 例)	5.0% (3 例)	1.1% (1 例)	3.3% (2 例)	1.1% (1 例)
倦怠感	49.2% (30 例)	54.5% (48 例)	1.6% (1 例)	5.7% (5 例)	5.0% (3 例)	2.3% (2 例)	3.3% (2 例)	1.1% (1 例)
血小板数減少	31.1% (19 例)	42.0% (37 例)	14.8% (9 例)	15.9% (14 例)	13.3% (8 例)	3.4% (3 例)	3.3% (2 例)	4.5% (4 例)
白血球数減少	21.3% (13 例)	38.6% (34 例)	14.8% (9 例)	14.8% (13 例)	18.3% (11 例)	21.6% (19 例)	5.0% (3 例)	6.8% (6 例)
頭痛	24.6% (15 例)	35.2% (31 例)	3.3% (2 例)	5.7% (5 例)	8.3% (5 例)	2.3% (2 例)	3.3% (2 例)	1.1% (1 例)
関節痛	16.4% (10 例)	35.2% (31 例)	1.6% (1 例)	0.0% (0 例)	1.7% (1 例)	0.0% (0 例)	1.7% (1 例)	2.3% (2 例)
熱感	11.5% (7 例)	20.5% (18 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
不眠症	26.2% (16 例)	18.2% (16 例)	1.6% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	2.3% (2 例)	1.7% (1 例)	0.0% (0 例)
そう痒症	18.0% (11 例)	15.9% (14 例)	3.3% (2 例)	2.3% (2 例)	1.7% (1 例)	5.7% (5 例)	5.0% (3 例)	3.4% (3 例)
発疹	6.6% (4 例)	13.6% (12 例)	4.9% (3 例)	1.1% (1 例)	1.7% (1 例)	3.4% (3 例)	4.9% (3 例)	0.0% (0 例)
背部痛	9.8% (6 例)	12.5% (11 例)	1.6% (1 例)	1.1% (1 例)	3.3% (2 例)	0.0% (0 例)	3.3% (2 例)	0.0% (0 例)
悪心	4.9% (3 例)	10.2% (9 例)	1.6% (1 例)	1.1% (1 例)	6.7% (4 例)	1.1% (1 例)	0.0% (0 例)	1.1% (1 例)
咳嗽	6.6% (4 例)	8.0% (7 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	1.7% (1 例)	3.4% (3 例)	3.3% (2 例)	3.4% (3 例)
鼻出血	9.8% (6 例)	6.8% (6 例)	3.3% (2 例)	0.0% (0 例)	5.0% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
Hb 減少	1.6% (1 例)	5.7% (5 例)	36.1% (22 例)	23.9% (21 例)	11.7% (7 例)	10.2% (9 例)	5.0% (3 例)	11.4% (10 例)
赤血球数減少	1.6% (1 例)	5.7% (5 例)	37.7% (23 例)	22.7% (20 例)	13.3% (8 例)	15.9% (14 例)	3.3% (2 例)	8.0% (7 例)
咽喉頭疼痛	4.9% (3 例)	4.5% (4 例)	1.6% (1 例)	1.1% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	1.7% (1 例)	1.1% (1 例)
AST 増加	0.0% (0 例)	4.5% (4 例)	0.0% (0 例)	1.1% (1 例)	5.0% (3 例)	1.1% (1 例)	0.0% (0 例)	4.5% (4 例)
ALT 増加	1.6% (1 例)	4.5% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	1.7% (1 例)	2.3% (2 例)	0.0% (0 例)	2.3% (2 例)
全身性そう痒症	11.5% (7 例)	3.4% (3 例)	0.0% (0 例)	1.1% (1 例)	1.7% (1 例)	5.7% (5 例)	0.0% (0 例)	1.1% (1 例)
γGTP 増加	0.0% (0 例)	2.3% (2 例)	1.6% (1 例)	1.1% (1 例)	0.0% (0 例)	1.1% (1 例)	1.7% (1 例)	5.7% (5 例)
ヘマトクリット減少	1.6% (1 例)	1.1% (1 例)	31.1% (19 例)	19.3% (17 例)	6.7% (4 例)	10.2% (9 例)	1.7% (1 例)	8.0% (7 例)
鼻咽頭炎	0.0% (0 例)	1.1% (1 例)	1.6% (1 例)	1.1% (1 例)	3.3% (2 例)	2.3% (2 例)	1.7% (1 例)	0.0% (0 例)
脱毛症	1.6% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	2.3% (2 例)
リンパ球数減少	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	3.3% (2 例)	8.0% (7 例)	0.0% (0 例)	9.1% (8 例)	6.7% (4 例)	2.3% (2 例)

a) JV19595 試験及び JV19889 試験を併合し、投与期間 48 週間＋経過観察期間 24 週間で認められた有害事象を対象とした

<表 13 JV19595 試験及び JV19889 試験の併合解析で 20.0%以上に発現した有害事象の時期別発現状況（投与 48 週まで）^{a)}>

有害事象	～12 週		13～24 週		25～36 週		37～48 週	
	90μg 群 (61 例)	180μg 群 (88 例)	90μg 群 (59 例)	180μg 群 (87 例)	90μg 群 (59 例)	180μg 群 (87 例)	90μg 群 (56 例)	180μg 群 (81 例)
全体	100.0% (61 例)	100.0% (88 例)	83.1% (49 例)	87.4% (76 例)	57.6% (34 例)	73.6% (64 例)	58.9% (33 例)	54.3% (44 例)
好中球数減少	91.8% (56 例)	93.2% (82 例)	3.4% (2 例)	4.6% (4 例)	0.0% (0 例)	3.4% (3 例)	0.0% (0 例)	1.2% (1 例)
白血球数減少	72.1% (44 例)	85.2% (75 例)	13.6% (8 例)	2.3% (2 例)	1.7% (1 例)	2.3% (2 例)	1.8% (1 例)	0.0% (0 例)
発熱	63.9% (39 例)	92.0% (81 例)	23.7% (14 例)	14.9% (13 例)	11.9% (7 例)	16.1% (14 例)	14.3% (8 例)	17.3% (14 例)
赤血球数減少	65.6% (40 例)	63.6% (56 例)	8.5% (5 例)	16.1% (14 例)	3.4% (2 例)	2.3% (2 例)	1.8% (1 例)	2.5% (2 例)
血小板数減少	65.6% (40 例)	68.2% (60 例)	10.2% (6 例)	6.9% (6 例)	3.4% (2 例)	3.4% (3 例)	1.8% (1 例)	3.7% (3 例)
Hb 減少	62.3% (38 例)	63.6% (56 例)	6.8% (4 例)	5.7% (5 例)	8.5% (5 例)	11.5% (10 例)	0.0% (0 例)	1.2% (1 例)
倦怠感	62.3% (38 例)	62.5% (55 例)	8.5% (5 例)	6.9% (6 例)	5.1% (3 例)	8.0% (7 例)	5.4% (3 例)	2.5% (2 例)
ヘマトクリット減少	44.3% (27 例)	45.5% (40 例)	11.9% (7 例)	8.0% (7 例)	3.4% (2 例)	9.2% (8 例)	1.8% (1 例)	1.2% (1 例)
リンパ球数減少	19.7% (12 例)	26.1% (23 例)	11.9% (7 例)	24.1% (21 例)	10.2% (6 例)	10.3% (9 例)	5.4% (3 例)	1.2% (1 例)
咳嗽	18.0% (11 例)	18.2% (16 例)	10.2% (6 例)	11.5% (10 例)	1.7% (1 例)	5.7% (5 例)	3.6% (2 例)	7.4% (6 例)
γGTP 増加	11.5% (7 例)	15.9% (14 例)	5.1% (3 例)	13.8% (12 例)	3.4% (2 例)	4.6% (4 例)	0.0% (0 例)	2.5% (2 例)
そう痒症	32.8% (20 例)	33.0% (29 例)	8.5% (5 例)	13.8% (12 例)	8.5% (5 例)	5.7% (5 例)	8.9% (5 例)	2.5% (2 例)
頭痛	37.7% (23 例)	43.2% (38 例)	8.5% (5 例)	3.4% (3 例)	1.7% (1 例)	5.7% (5 例)	5.4% (3 例)	3.7% (3 例)
関節痛	23.0% (14 例)	38.6% (34 例)	10.2% (6 例)	0.0% (0 例)	3.4% (2 例)	2.3% (2 例)	7.1% (4 例)	3.7% (3 例)
不眠症	29.5% (18 例)	22.7% (20 例)	5.1% (3 例)	5.7% (5 例)	6.8% (4 例)	4.6% (4 例)	1.8% (1 例)	1.2% (1 例)
鼻咽頭炎	16.4% (10 例)	9.1% (8 例)	5.1% (3 例)	17.2% (15 例)	10.2% (6 例)	9.2% (8 例)	7.1% (4 例)	13.6% (11 例)
発疹	19.7% (12 例)	20.5% (18 例)	8.5% (5 例)	5.7% (5 例)	5.1% (3 例)	1.1% (1 例)	3.6% (2 例)	1.2% (1 例)
脱毛症	6.6% (4 例)	3.4% (3 例)	10.2% (6 例)	14.9% (13 例)	6.8% (4 例)	8.0% (7 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
全身性そう痒症	19.7% (12 例)	14.8% (13 例)	3.4% (2 例)	2.3% (2 例)	3.4% (2 例)	2.3% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
咽喉頭疼痛	11.5% (7 例)	9.1% (8 例)	11.9% (7 例)	4.6% (4 例)	3.4% (2 例)	3.4% (3 例)	3.6% (2 例)	3.7% (3 例)
鼻出血	18.0% (11 例)	10.2% (9 例)	5.1% (3 例)	4.6% (4 例)	1.7% (1 例)	5.7% (5 例)	1.8% (1 例)	2.5% (2 例)
悪心	13.1% (8 例)	13.6% (12 例)	3.4% (2 例)	3.4% (3 例)	5.1% (3 例)	3.4% (3 例)	0.0% (0 例)	4.9% (4 例)
背部痛	14.8% (9 例)	13.6% (12 例)	3.4% (2 例)	2.3% (2 例)	5.1% (3 例)	5.7% (5 例)	3.6% (2 例)	1.2% (1 例)
熱感	11.5% (7 例)	20.5% (18 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	2.3% (2 例)	3.6% (2 例)	2.5% (2 例)
AST 増加	6.6% (4 例)	15.9% (14 例)	3.4% (2 例)	1.1% (1 例)	1.7% (1 例)	4.6% (4 例)	0.0% (0 例)	3.7% (3 例)
ALT 増加	4.9% (3 例)	12.5% (11 例)	5.1% (3 例)	2.3% (2 例)	1.7% (1 例)	3.4% (3 例)	0.0% (0 例)	3.7% (3 例)

a) JV19595 試験及び JV19889 試験を併合し、投与期間 48 週間＋経過観察期間 24 週間で認められた有害事象を対象とした

＜表 14 JV19595 試験及び JV19889 試験における重篤な有害事象＞

	投与群	事象名
JV19595 試験	観察群 ^{a)}	肝の悪性新生物 3 例、再発肝臓悪性新生物、限局性結節性過形成、肺の悪性新生物、筋痙攣
	90μg 群	肝の悪性新生物 7 例、吐血、腹水、足骨折
	180μg 群	肝の悪性新生物 6 例、肝の悪性新生物・蜂巣炎、基底細胞癌、前立腺癌、成人 T 細胞リンパ腫/白血病・胃静脈瘤、食道静脈瘤出血、腰筋膿瘍、間質性肺疾患、鼻嚢胞、脊椎圧迫骨折、不安、糖尿病
JV19889 試験	180μg 群	肝の悪性新生物 3 例、痔出血・好中球数減少

a) 観察群のみ 48 週間（その他の群は投与期間 48 週間＋経過観察期間 24 週間）の集計

2) C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験との比較

JV19595 試験及び JV19889 試験の 180μg 群を併合し、C 型慢性肝炎患者を対象とした JV15725 試験の PEG-IFNα-2a 180μg/リバビリン併用群で認められた有害事象と比較した（表 15）。C 型代償性肝硬変患者又は C 型慢性肝炎患者のいずれかで 30.0%以上に認められ、かつ、C 型慢性肝炎患者に比べ C 型代償性肝硬変患者で発現率が 10.0%以上高かった有害事象は、AST 増加、γ-GTP 増加、ALT 増加、発熱、そう痒症及び鼻咽頭炎であったが、いずれも C 型慢性肝炎に対する本併用療法で既知の事象であり、重篤な事象ではなかった。

機構は、患者の状態や検査値を慎重に観察し適切に減量や中止を行うことで、C 型慢性肝炎患者と同様に、C 型代償性肝硬変患者においても本併用療法の安全性は許容可能と考える。

＜表 15 PEG-IFNα-2a 180μg とリバビリン併用療法による国内臨床試験において C 型代償性肝硬変患者又は C 型慢性肝炎患者のいずれかで 30.0%以上に認められた有害事象＞

	C 型代償性肝硬変患者（88 例） ^{a)}		C 型慢性肝炎患者（199 例） ^{b)}	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	88	100.0%	199
好中球数減少	97.7%	86	89.4%	178
発熱	97.7%	86	73.4%	146
白血球数減少	89.8%	79	92.5%	184
赤血球数減少	84.1%	74	83.4%	166
Hb 減少	80.7%	71	85.4%	170
血小板数減少	80.7%	71	73.4%	146
倦怠感	73.9%	65	68.8%	137
ヘマトクリット減少	62.5%	55	81.9%	163
リンパ球数減少	60.2%	53	65.8%	131
そう痒症	50.0%	44	35.7%	71
頭痛	47.7%	42	63.3%	126
咳嗽	43.2%	38	39.2%	78
関節痛	40.9%	36	39.2%	78
鼻咽頭炎	40.9%	36	29.6%	59
AST 増加	40.9%	36	17.6%	35
γ-GTP 増加	39.8%	35	17.1%	34
ALT 増加	38.6%	34	16.1%	32
不眠症	33.0%	29	33.2%	66
発疹	29.5%	26	32.7%	65
脱毛症	26.1%	23	44.2%	88

a) JV19595 試験及び JV19889 試験の併合

b) JV15725 試験

3) 有害事象による減量、休薬及び投与中止例について

本併用療法の投与期間中に有害事象により減量、休薬又は投与中止となった患者の割合を表 16 に示した。減量、休薬及び中止のいずれも実施されることなく投与を完了したのは、JV19595 試験の 90μg 群 3.3%（2/61 例）、180μg 群 1.6%（1/63 例）のみであった。また、血球系の減少により減量・休薬又は投与中止となった患者の割合を表 17 に示した。

＜表 16 有害事象により減量・休薬又は投与中止に至った患者の割合＞

		JV19595 試験				JV19889 試験	
		90μg 群 (61 例)		180μg 群 (63 例)		180μg 群 (25 例)	
対応	薬剤 ^{a)}	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
減量のみ ^{b)}	PEG-IFNα-2a	27.9%	17	25.4%	16	36.0%	9
	リバビリン	24.6%	15	23.8%	15	12.0%	3
	PEG-IFNα-2a とリバビリン両剤	16.4%	10	19.0%	12	12.0%	3
休薬のみ ^{c)}	PEG-IFNα-2a	9.8%	6	17.5%	11	24.0%	6
	リバビリン	16.4%	10	17.5%	11	32.0%	8
	PEG-IFNα-2a とリバビリン両剤	1.6%	1	6.3%	4	16.0%	4
減量及び休薬 ^{d)}	PEG-IFNα-2a	62.3%	38	74.6%	47	84.0%	21
	リバビリン	59.0%	36	74.6%	47	68.0%	17
	PEG-IFNα-2a とリバビリン両剤	50.8%	31	69.8%	44	68.0%	17
投与中止 ^{e)}	PEG-IFNα-2a	26.2%	16	19.0%	12	16.0%	4
	リバビリン	26.2%	16	19.0%	12	16.0%	4
	PEG-IFNα-2a とリバビリン両剤	26.2%	16	19.0%	12	16.0%	4
減量、休薬、中止のいずれかあり		96.7%	59	98.4%	62	100.0%	25
減量、休薬、中止なし		3.3%	2	1.6%	1	0.0%	0

a) どちらかの薬剤のみ「減量」、「休薬」あるいは「投与中止」した場合、各薬剤で 1 例としてカウント

b) 「減量」のみが行われた患者

c) 「休薬」のみが行われた患者

d) 「投与中止」は経験せず、「減量」及び「休薬」のいずれも経験した患者

e) 「減量」又は「休薬」後に投与中止した患者は「投与中止」のみにカウント

＜表 17 血球系の減少により減量、休薬又は投与中止に至った患者の割合＞

			JV19595 試験				JV19889 試験	
			90μg 群 (61 例)		180μg 群 (63 例)		180μg 群 (25 例)	
薬剤	対応	原因 ^{a)}	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
PEG-IFNα-2a	減量	好中球数減少	13.1%	8	7.9%	5	16.0%	4
		血小板数減少	1.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
		好中球数減少及び血小板数減少	1.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
	休薬	好中球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
		血小板数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
リバビリン	減量	Hb 減少	9.8%	6	4.8%	3	0.0%	0
		好中球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
		血小板数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	休薬	Hb 減少	1.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
		好中球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
		血小板数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
PEG-IFNα-2a とリバビリン両剤	減量 ^{b)}	Hb 減少	29.5%	18	23.8%	15	20.0%	5
		好中球数減少	29.5%	18	25.4%	16	20.0%	5
		血小板数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
		好中球数減少及び Hb 減少	29.5%	18	23.8%	15	20.0%	5
	減量又は休薬 ^{c)}	Hb 減少	1.6%	1	1.6%	1	4.0%	1
		好中球数減少	1.6%	1	1.6%	1	8.0%	2
		好中球数減少及び Hb 減少	1.6%	1	1.6%	1	4.0%	1
	休薬 ^{d)}	Hb 減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
		好中球数減少	4.9%	3	17.5%	11	16.0%	4
		血小板数減少	23.0%	14	41.3%	26	44.0%	11
		好中球数減少及び血小板減少	0.0%	0	9.5%	6	16.0%	4
	投与中止 ^{e)}	Hb 減少	4.9%	3	7.9%	5	8.0%	2
		好中球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
		血小板数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

a) 2 つ以上の事象を発現した症例については、各事象において 1 例としてカウントしている

b) 「投与中止」又は「休薬」に含まれない症例のうち、PEG-IFNα-2a 及びリバビリンともに減量のみが行われた症例

c) 「投与中止」、「休薬」又は「減量」のいずれにも含まれず、かつ、一度も減量又は休薬しなかった症例を除いた症例

d) 「投与中止」に含まれない症例のうち、PEG-IFNα-2a 及びリバビリンを同時に休薬した症例

e) それまでの「減量」又は「休薬」の履歴に関わらず「投与中止」した症例

機構は、以下のように考える。

有害事象により、ほとんどの患者で PEG-IFN α -2a とリバビリンの両剤、あるいはいずれかが減量、休薬又は中止されており、主な原因は好中球数減少、血小板数減少又は Hb 減少であった。また、PEG-IFN α -2a 180 μ g 群の方が両剤の減量・休薬に至った割合が高い傾向にあった(表 16)。本併用療法下の血球系の変動は C 型慢性肝炎において既知の事象ではあるが、C 型代償性肝硬変の患者では、治療開始時の用量で投与が継続できる患者が極めて少ないことに留意すべきであり、血球系の推移をより慎重に確認し、臨床試験に準じて適切な用量調整を遅滞なく実施する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

C 型代償性肝硬変患者を対象に実施された JV19595 試験では、Genotype、ウイルス量及び IFN の治療歴によらず組入れが可能とされ、観察群に対する本併用療法(90 μ g 群及び 180 μ g 群)の有効性が検証された(表 4 及び表 9)。また、Genotype、ウイルス量及び IFN 治療歴によるいずれの部分集団においても SVR が得られた患者が認められた(表 10)。

一方、C 型慢性肝炎においては、患者全般に対して効能を有しているのは PEG-IFN α -2a の単独療法であり、本併用療法は、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者、及び「IFN 単独療法で無効又は IFN 単独療法後再燃」の患者に適応が限定されている。C 型慢性肝炎に対する本併用療法の適応がこのように限定された背景として、リバビリンの生殖発生毒性及び副作用(Hb 減少等)の安全性上の問題から、リバビルン併用による有効性の向上が明らかな患者層のみを適応対象とするべきとの考えに基づき、IFN 単独療法では有効性が得られにくい Genotype 1 の患者、及び IFN 単独療法で無効又は再燃した患者のみを対象として開発が進められ、本邦での適応はリバビルン併用による有効性の向上が明確な「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者、及び「IFN 単独療法で無効又は IFN 単独療法後再燃」の患者に限定された経緯がある。なお、海外においては C 型慢性肝炎と C 型代償性肝硬変を区別せずに開発が行われ、本併用療法の米国での適応は C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎で、IFN α 製剤未治療の患者、欧州での適応は C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎⁷で、IFN 未治療及び IFN α 治療(リバビルンとの併用治療を含む)で効果が認められなかった患者とされている。また、PEG-IFN α -2a 単独投与は、主にリバビルンに忍容性が認められない又は禁忌の患者に用いるとされている。

今回、申請者は、本邦での C 型代償性肝硬変に対する開発を総ての Genotype を対象に行っている。その理由として、国内の PEG-IFN α -2a 使用成績調査及び海外第Ⅲ相試験(NV15801)において C 型代償性肝硬変患者の SVR 率が C 型慢性肝炎患者と比べ低値を示しており、C 型代償性肝硬変患者は難治であることが想定されること、PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用療法は PEG-IFN α -2a 単独療法に比べ良好な有効性が得られていること、C 型代償性肝硬変に対する既存の IFN 単独療法の SVR 率は決して満足できるものではないこと(C 型代償性肝硬変で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の場合の SVR 率は、IFN α 製剤 33.9% (21/62 例)⁸、

⁷ 米国及び欧州とも非代償性肝疾患の患者は禁忌とされている

⁸ スミフェロン添付文書より 300 万国際単位 23 週群、300 万国際単位 46 週群、600 万国際単位 23 週群を併合して算出(IFN 治療歴問わず)

IFN β 製剤 31.9% (29/91 例)⁹であるのに対し、JV19595 試験における本併用療法 180 μ g 群では 46.2% (6/13 例)¹⁰、本邦における肝硬変患者の年間発癌率は 7~8%と高値であり、より効果の高い治療を早期に行う必要があることを挙げ、C 型代償性肝硬変に対しては、Genotype やウイルス量によらず本併用療法を適用することが適切と考えたと説明している。

機構は、C 型慢性肝炎に対する本併用療法の対象患者が限定された背景も踏まえ、以下の 1) 及び 2) のように、JV19595 試験成績を Genotype 及びウイルス量、IFN 治療の有無に分けて C 型代償性肝硬変患者全体に本併用療法の効能・効果を与えることの可否について検討した結果、Genotype、ウイルス量及び IFN の治療歴によらず、総ての C 型代償性肝硬変患者を本併用療法の適応対象とすることは許容可能であると判断した。ただし、C 型慢性肝炎との適応対象範囲の差異が医療現場に混乱をもたらすことも懸念されるため、適切な情報提供が必要と考える。

また、非代償性肝硬変については、海外も含めて有効性及び安全性が確認されておらず、治療対象とすべきではないことを注意喚起する必要があると考える。

効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、申請者は、既承認の C 型慢性肝炎に係る効能・効果の記載を変更して申請しているが、特段の理由は示されておらず、既承認の効能・効果を変更することは不適切と考える。

1) IFN 治療歴の無い患者について

① 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者について

「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者は、C 型慢性肝炎においても本併用療法の適用対象となっている。JV19595 試験における IFN 未治療の「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者の SVR 率は 90 μ g 群 19.2% (5/26 例) 及び 180 μ g 群 16.1% (5/31 例) であり、PEG-IFN α -2a 単独群は設定されていなかった。

C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JV15725) において、IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者の SVR 率は、PEG-IFN α -2a 単独群 24.0% (23/96 例) 及び本併用療法群 59.4% (57/96 例) であり (併用療法効能追加一変申請時資料)、本併用療法は PEG-IFN α -2a 単独療法に比し有意に高い SVR 率を示した。

また、海外第Ⅲ相試験 (NV15801) では、C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎患者が対象とされたが、IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者のうち、C 型慢性肝炎患者における SVR 率は、PEG-IFN α -2a 単独群 12.9% (11/85 例) 及びリバビリン併用群 40.6% (65/160 例)、C 型代償性肝硬変患者における SVR 率は、PEG-IFN α -2a 単独群 6.3% (1/16 例) 及びリバビリン併用群 28.6% (6/21 例) であった¹¹。

機構は、以下のように考える。

国内では C 型代償性肝硬変患者における PEG-IFN α -2a 単独療法の成績は得られておらず、リバビリンの併用効果は明確にされていない。しかし、当該患者層は C 型慢性肝炎においても難治とされる層で、C 型慢性肝炎患者において「厚生労働省研究班による C 型慢性肝炎の

⁹ フェロン添付文書より 20 週以上投与した例について算出 (IFN 治療歴問わず)

¹⁰ IFN 治療歴問わず

¹¹ Modified ITT 解析対象集団 (ITT のうち未投与例を除いた集団) の成績

治療ガイドライン（2011 年 3 月改訂）」（平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業）（以下、「ガイドライン」）でも PEG 化 IFN とリバビリンの併用療法が推奨されていること、C 型代償性肝硬変患者に対する適応を有する IFN α 及び IFN β 製剤では当該患者層は適応範囲に含まれていないことから、C 型代償性肝硬変において本併用療法の適応の範囲に含むことは問題ないとする。

②「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者について

機構は、現在本邦では IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者は本併用療法の対象とはなっていないこと、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者に対しては IFN α 製剤及び IFN β 製剤の単独療法という治療選択肢が既に存在し、本併用療法がそれを上回る有効性を示すか否かは得られた試験成績からは不明であること、PEG-IFN α -2a 単独投与に対するリバビリンの併用効果についても明らかになっていないこと、さらに、本併用療法では C 型慢性肝炎に比べて C 型代償性肝硬変で有害事象発現率が高い傾向にあることを踏まえ、IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者に対し、PEG-IFN α -2a 単独療法ではなく本併用療法を行うことの必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のよう回答した。

IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者に対する PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性について、PEG-IFN α -2a 単独療法の C 型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査、海外臨床試験成績及び既存の IFN 単独療法の臨床試験成績に基づき検討した。

C 型慢性肝炎を対象とした PEG-IFN α -2a 単独療法の製造販売後調査では、調査票に「肝硬変」あるいは「肝生検実施結果」が「F4¹²」と記載されていた患者 71 例のうち、有効性が確認できた 51 例において、IFN 未治療例で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者の SVR 率は 33.3% (5/15 例) であった（*1年間に登録された患者のうち、調査票が回収された 2,326 例を対象に解析）。

海外第Ⅲ相試験（NV15801）における IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者の SVR 率は、C 型代償性肝硬変患者では PEG-IFN α -2a 単独群 27.8% (5/18 例) 及びリバビリン併用群 51.5% (17/33 例)、C 型慢性肝炎では PEG-IFN α -2a 単独群 42.9% (45/105 例) 及びリバビリン併用群 61.4% (143/233 例) であった。以上より、C 型代償性肝硬変患者の SVR 率は C 型慢性肝炎患者と比べて低く、難治であることが伺えるが、リバビリンの併用療法により PEG-IFN α -2a 単独療法と比べて良好な有効性が得られていた。

一方、安全性については、海外第Ⅲ相試験（NV15801）の IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者について PEG-IFN α -2a 単独群とリバビリン併用群に発現した有害事象を比較した結果、中止に至った有害事象発現例はリバビリン併用群

¹² 新犬山分類（1996）による線維化の程度で肝硬変に該当

*新薬承認情報提供時に置き換え

でやや多かったものの（単独群 1/18 例及びリバビリン併用群 5/35 例）、重篤な有害事象は PEG-IFN α -2a 単独群 16.7%（3/18 例）及びリバビリン併用群 14.3%（5/35 例）と同様であった。また、貧血及び Hb 減少はリバビリン併用群で多い傾向が認められており、重篤な貧血が 2 例認められたが、貧血に伴う自他覚症状は特に認められなかった。したがって、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの用量を調節することにより貧血及び Hb 減少はコントロールできるものと考えられた。C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内試験（JV19595 及び JV19889）の結果からも、血球系の減少に注意して PEG-IFN α -2a とリバビリンを適宜休薬・減量することにより、リスクコントロールは可能であると考えられた。

さらに既存の IFN 製剤では週 3 回の投与が必要であるが、PEG-IFN α -2a は週 1 回投与であり、患者の負担軽減にもつながると考える。

機構は、以下のように考える。

IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者に対しては IFN 単独療法が既に承認されていること、C 型慢性肝炎においては本併用療法の適応が「Genotype 1 かつ高ウイルス量」又は「IFN 既存治療無効、再燃」の患者に限定されていることを踏まえると、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の対象に IFN 未治療の「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者を含めることについては慎重に検討する必要があると考える。

今回提出された試験成績では、国内試験（JV19595 及び JV19889）、海外第Ⅲ相試験（NV15801）ともに、IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者数は限られており、当該患者に対する本併用療法の有効性について十分な検討は困難である。

しかし、C 型慢性肝炎と比べて線維化が進展した C 型代償性肝硬変では IFN による治療効果が得られにくいとされており、欧米では現時点では、Genotype 及びウイルス量を問わず PEG 化 IFN とリバビリンの併用療法が推奨されている（J Hepatology 42: S65-S74, 2005、Hepatology 1335-1337: 49, 2009）。また、実際に、海外第Ⅲ相試験（NV15801）においても、IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外に対する SVR 率は C 型代償性肝硬変患者で C 型慢性肝炎患者よりも低い傾向が認められている（海外第Ⅲ相試験〈NV15801〉における IFN 未治療で「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する本併用療法の SVR 率¹³は、C 型慢性肝炎¹⁴22.2%（88/397 例）に対し、C 型代償性肝硬変 14.3%（8/56 例））。

国内試験（JV19595 及び JV19889）において、症例数が限られているものの、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者で SVR が得られている症例が認められ（表 10）、海外第Ⅲ相試験（NV15801）¹⁵では、PEG-IFN α -2a 単独群と比較してリバビリン併用群の方が SVR 率が高い傾向が認められた。また、安全性については、リバビリンの併用による貧血等の有害事象発現頻度上昇の懸念があるが、C 型慢性肝炎においても既知の傾向であり、適切に減量、休薬を行うことにより「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者と同様に許容可能と考えられる。

¹³ Modified ITT 解析対象集団（ITT のうち未投与例を除いた集団）の成績

¹⁴ 代償性肝硬変を除いた非肝硬変患者

¹⁵ 国内で認められない Genotype（3、4、6）を除いた「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外に該当する患者の SVR 率は、PEG-IFN α -2a 単独群 42.9%（3/7 例）及びリバビリン併用群 70.0%（7/10 例）であった

機構は、肝癌の発症リスクの高い C 型代償性肝硬変患者に対し新たな治療選択肢を早急に提供することの必要性¹⁶、また、PEG-IFN α -2a による治療は既存の IFN 治療と比べて投与頻度の点から患者に対する利便性が高いと考えられることも踏まえ、国内外の臨床試験成績等より総合的に判断して、C 型代償性肝硬変患者においては IFN 未治療で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対しても本併用療法を用いることは許容可能と考える。

2) IFN 治療歴のある患者について

「IFN 治療で無効又は再燃」した患者は、C 型慢性肝炎での本併用療法の適応範囲に含まれる。国内試験（JV19595 及び JV19889）では、「IFN 治療で無効又は再燃」した場合の C 型代償性肝硬変患者について、IFN 治療歴によらず一定の SVR 率を示し（表 10）、IFN 製剤単独療法では難治とされる「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の IFN 既治療例においても 15～30%程度の SVR 率が得られていた（表 18）。機構は、国内では C 型代償性肝硬変患者における PEG-IFN α -2a 単独療法の成績は得られておらず、リバビリンの併用効果は明確にされていないが、本併用療法の効能・効果として「既存の IFN 治療で無効又は再燃した場合」を含めることは問題ないとする。

＜表 18 IFN 既治療例におけるウイルス量及び Genotype 別 SVR 率＞

Genotype	ウイルス量	JV19595（通期）				JV19889	
		90 μ g 群		180 μ g 群		180 μ g 群	
		割合	例数	割合	例数	割合	例数
Genotype 1b	低ウイルス量 ^{a)}	50.0%	1/2 例	66.7%	2/3 例	—	—
	高ウイルス量 ^{a)}	15.8%	3/19 例	31.6%	6/19 例	33.3%	4/12 例
Genotype 2a	低ウイルス量 ^{a)}	—	—	50.0%	1/2 例	100.0%	1/1 例
	高ウイルス量 ^{a)}	25.0%	1/4 例	25.0%	1/4 例	0.0%	0/1 例
Genotype 2b	高ウイルス量 ^{a)}	0.0%	0/1 例	—	—	0.0%	0/1 例

a) アンブ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

(5) 用法・用量について

機構は、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの用法・用量、並びに投与開始前の血球系臨床検査値の基準値、用量調整方法等について以下の 1) ～3) のように検討したが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、申請者は、PEG-IFN α -2a について、既承認の用法・用量において記載されていた、「使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認した上で行う。」との記載を削除して申請しているが、特段の理由は示されておらず、不適切と考える。

1) 開始時について

① PEG-IFN α -2a について

申請者は、本併用療法における PEG-IFN α -2a の推奨用量を 180 μ g としている。しかし、機構は、JV19595 試験成績について、i) 主要評価項目である SVR 率について、180 μ g 群と

¹⁶ B 型肝炎及び C 型肝炎については、肝炎対策推進協議会において取りまとめられた「「肝炎対策の推進に関する基本的な指針（案）」に対する意見の募集について」（平成 23 年 2 月 25 日付パブリックコメント）において公表された「肝炎対策の推進に関する基本的な指針（案）」において「肝炎医療のための医薬品を含めた、特に医療上必要性が高い医薬品及び医療機器が速やかに医療現場に導入されるよう、審査の迅速化等の必要な措置を講じる必要がある」と言及されている

90 μ g 群で同様の成績が得られていること（表 4）、ii）申請者は 180 μ g を推奨する理由として「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者の SVR 率の点推定値が 90 μ g 群に比べて 180 μ g 群で高いことを挙げているが、両群間に明確な差があるとは判断できないこと（表 10）、iii）安全性について、発熱、熱感、悪寒、肝機能検査値の増加や体重減少等の有害事象の発現率が 180 μ g 群で 90 μ g 群に比べて 10.0%以上高いこと（表 5）、v）時期別投与状況について、180 μ g 群では減量・休薬・中止に至った患者がより多く認められる傾向にあること（図 1）から、PEG-IFN α -2a の通常用量を 180 μ g とすることの妥当性、及び 180 μ g の投与が必要とされる患者層について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のよう回答した。

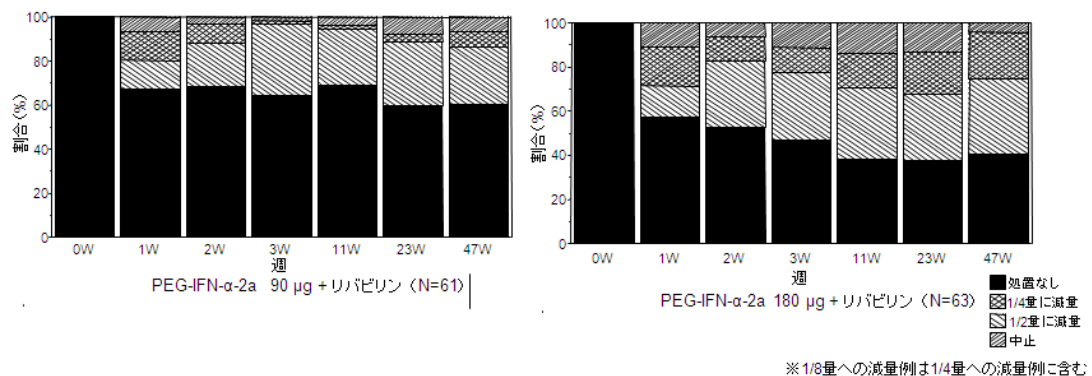
PEG-IFN α -2a の用量については、海外では C 型代償性肝硬変患者を対象とした第 II/III 相試験（NV15495、N Engl J Med 343: 1673-1680, 2000）において、PEG-IFN α -2a 単独投与において 90 μ g 群に比し 180 μ g 群で高い有効性が示されたこと、国内では、C 型慢性肝炎患者を対象とした JV15724 試験において、PEG-IFN α -2a 単独投与で 90 μ g 群に比し 180 μ g 群で高い有効性が示されたこと、さらに、C 型代償性肝硬変は C 型慢性肝炎から連続した疾患であり、海外第 III 相試験（NV15801）において C 型代償性肝硬変に対する有効性は C 型慢性肝炎に比べて低かったことから、少なくとも C 型代償性肝硬変においては C 型慢性肝炎と同量の 180 μ g が必要であると考えた。

以上より、C 型代償性肝硬変患者に対する PEG-IFN α -2a の投与量として有効性の面からは 180 μ g が至適用量であると考え、本邦における C 型代償性肝硬変患者を対象とした JV19595 試験では、対照群である観察群に対する本併用療法の有効性を検証することを目的とし、PEG-IFN α -2a の各投与量群間の比較を行うデザインとはしなかった。一方で、90 μ g 群を設定した理由は、C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者に比し血球成分が低下している患者が多いため、180 μ g 投与により休薬や投与中止例が多くなることが懸念されたため、2 用量を設定することとした。

その結果、JV19595 試験における PEG-IFN α -2a の減量・休薬・中止症例数については、時期別の減量・休薬例は 180 μ g 群の方が多いのもの（図 1）、中止例数は 90 μ g 群及び 180 μ g 群のいずれも 16 例であり、投与期間を通しての休薬・中止例数も同程度であった（表 19）。また、累積投与量は 180 μ g 群で 4,384 μ g、90 μ g 群で 2,757 μ g であり、180 μ g 群で約 1.6 倍が確保された。これらのことから、180 μ g 群は用量調整基準に従い適切に用量を調整することにより投与中止に至らないようコントロールすることが可能であり、高い累積投与量を確保できると判断した。

なお、JV19595 試験における有効性については、SVR 率は全体では両群で同程度であったが、難治とされる「Genotype 1 かつ高ウイルス量」のサブグループでは 90 μ g 群に比べ 180 μ g 群の方で高い傾向が認められた。安全性については、認められた有害事象のうち、180 μ g 群で 90 μ g 群より発現率が 10%以上高い事象は、発熱、リンパ球数減少、AST 増加、ALT 増加、 γ GTP 増加、血中トリグリセリド増加、注射部位紅斑、体重減少、悪寒、熱感及び口唇炎であった。これらはいずれも IFN 製剤及びリバビリンで既知の事象であり、重篤あるいは中止

に至った事象は認められず、臨床上大きな問題となるものではないと判断した。



＜図 1 JV19595 試験における時期別 PEG-IFN α -2a 投与状況＞

＜表 19 JV19595 試験における投与期間を通した PEG-IFN α -2a の減量・休薬・中止例数＞

		90 μ g 群 (61 例)		180 μ g 群 (63 例)		観察群 (33 例)	
		割合	例数	割合	例数	割合	例数
処置なし		6.6%	4	6.3%	4	81.8%	27
減量	1/2 量	73.8%	45	90.5%	57	-	-
	1/4 量	37.7%	23	50.8%	32	-	-
休薬		52.5%	32	58.7%	37	-	-
中止		26.2%	16	25.4%	16	18.2%	6

機構は、以下のように考える。

JV19595 試験において、対象患者全体では 90 μ g 群と 180 μ g 群の間で SVR 率に大きな差は認められていないこと、申請者は「Genotype 1 かつ高ウイルス量」のサブグループでは 180 μ g 群の方が高い SVR 率を示していると説明しているが、IFN による治療効果が高いとされるそれ以外のグループでは結果が逆転しており、180 μ g が高い有効性を示すとするについて一貫性がみられていないこと、発熱、リンパ球数減少、 γ -GTP 増加、ALT 増加、AST 増加、熱感、体重減少等の有害事象は、90 μ g 群と比較して 180 μ g 群の方が発現率が高く（表 5）、減量・休薬例数は 180 μ g 群の方が多く認められることから（表 16、表 17 及び表 19）、180 μ g を開始用量とすることの有用性は明らかになっていないと考える。

また、PEG-IFN α -2a のいずれの用量においても、開始時の用量から変更せずに投与が完了した患者は非常に限られているが（JV19595 試験：90 μ g 群 6.6%〈4/61 例〉及び 180 μ g 群 6.3%〈4/63 例〉、JV19889 試験：0.0%〈0/25 例〉）、JV19595 試験では 180 μ g 群において減量・休薬に至った患者が 90 μ g 群よりも多く認められ、90.5%（57/63 例）の患者が 90 μ g への減量を実施している。したがって、180 μ g を開始用量として許容する必要性は高くないと考える。

なお、90 μ g を開始用量として設定した場合においても、多くの患者で用量調整が必要となると考えられることから、患者の状態や検査値を注意深く観察し、適切に減量・中止等の用量調整がなされるよう注意喚起を徹底すべきと考える。

② リバビリンについて

機構は、本併用療法開始時のリバビリンの用法・用量は、JV19595 試験及び JV19889 試験

において設定された用法・用量（表 2）とすることが妥当と考える。

なお、C 型慢性肝炎において別途検討されている体重 50kg 以下の低体重患者を対象とした製造販売後臨床試験（2011 年 3 月終了予定）成績が得られた際には、解析結果に応じて、リバビリンの用法・用量について、速やかに適切な対応をとることが必要と考える。

③ 投与開始前の血球系臨床検査値の基準について

投与開始前の血球系臨床検査値の基準について、C 型慢性肝炎に対する添付文書の記載、JV19595 試験、JV19889 試験及び申請時添付文書（案）の C 型代償性肝硬変に対する基準はそれぞれ異なっていることから（表 20）、機構は、申請者が添付文書（案）に提示した基準値の設定根拠について詳細に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

＜表 20 投与開始前の血球系臨床検査値の基準＞

検査項目	C 型慢性肝炎（添付文書）	JV19595 試験	JV19889 試験	C 型代償性肝硬変添付文書（案）
白血球数	3,000/ μ L 以上	-	-	3,000/ μ L 以上
好中球数	1,500/ μ L 以上	1,500/ μ L 以上	1,200/ μ L 以上	1,500/ μ L 以上
血小板数	90,000/ μ L 以上	75,000/ μ L 以上	60,000/ μ L 以上	75,000/ μ L 以上
Hb	12g/dL 以上	12g/dL 以上	11g/dL 以上	12g/dL 以上

JV19595 試験では、好中球数及び Hb については C 型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（JV15725）の基準に従い、血小板数については代償性肝硬変を伴う C 型慢性肝炎を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（NV15495）において安全性が確認された基準（ $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ）に従い、それぞれ設定した。なお、白血球数については、好中球数の方がより重要であると考え、JV19595 試験の投与開始基準としては設定しなかった。JV19595 試験において、投与直前の血小板数が C 型慢性肝炎の投与開始基準の 90,000/ μ L より低値であった患者は、180 μ g 群で 18/63 例及び 90 μ g 群で 14/61 例であったが、いずれの患者も休薬・減量基準に従って投与量を調節することにより投与中止には至らなかった。

JV19889 試験は、JV19595 試験で観察群に割り付けられた患者を対象とした試験であり、JV19595 試験参加期間中に原疾患の進行により血球系の数値が低下する可能性があったため、治験薬の投与に問題ない範囲で投与開始前の基準値を JV19595 試験より緩和した。

添付文書（案）の C 型代償性肝硬変に対する基準では、好中球数及び Hb は C 型慢性肝炎の添付文書及び JV19595 試験の投与開始基準から設定し、血小板数は JV19595 試験の投与開始基準から設定した。白血球数は、JV19595 試験及び JV19889 試験では投与開始基準に設定していなかったが、C 型慢性肝炎に対する基準との整合性をとるために 3,000/ μ L 以上と設定した。なお、JV19889 試験では JV19595 試験の投与開始基準より低値で投与開始した患者が認められたが、該当患者が少なく（好中球数 1,500/ μ L 未満〈3/25 例〉、血小板数 75,000/ μ L 未満〈5/25 例〉及び Hb 12g/dL 未満〈2/25 例〉）、開始基準の緩和の判断には十分な患者数が得られていないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承し、C 型代償性肝硬変患者の投与開始前の血球系臨床検査値の基準は JV19595 試験と同様とすることが妥当と考えるが、C 型慢性肝炎患者における基準値と異なる点もあることから、添付文書だけでなく資材等も含めた適切な情報提供が必要と

考える（「3）適正使用のための方策について」の項参照）。

2) 用量調整について

JV19595 試験及び JV19889 試験では、Hb、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合には、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの用量を表 3 に従って調整することとされていた。

① PEG-IFN α -2a について

好中球数及び血小板数に関する用量調整基準について、JV19595 試験及び JV19889 試験では、C 型慢性肝炎における用量調整基準に比べ、より慎重な減量基準が設定されていた。

i) 好中球数について

好中球数について、C 型慢性肝炎では「750/ μ L 未満で 90 μ g に減量」とされているが、JV19595 試験及び JV19889 試験では「1,000/ μ L 未満で 1/2 量に減量」し、「750/ μ L 未満で 1/4 量に減量」とされていた。安全性において、好中球数の減少が関連する有害事象である「感染症および寄生虫症」の発現率は、JV19595 試験では 90 μ g 群 50.8% (31/61 例)、180 μ g 群 65.1% (41/63 例) 及び観察群（観察期間は 48 週間）42.4% (14/33 例)、JV19889 試験では 52.0% (13/25 例) であった。重症度については、高度の事象は JV19595 試験の 180 μ g 群で 1 例（「腰筋膿瘍」）認められたが、発現翌日の好中球数は 1,599/ μ L と用量調整基準に抵触するものではなかった。高度以外の重篤な感染症は、JV19595 試験の 180 μ g 群で投与終了 3 ヶ月後に発症した「蜂巣炎」の 1 例のみであった。また JV19889 試験では、重篤な有害事象として「好中球数減少」（最低値 319.2/ μ L）により入院期間を延長した 1 例が認められたが、G-CSF 製剤の投与により回復し、感染症は発現しなかった。

機構は、C 型代償性肝硬変患者における好中球数に関する PEG-IFN α -2a の減量基準を JV19595 試験及び JV19889 試験と同様とすることは妥当と考える。

ii) 血小板数について

血小板数の基準について、JV19595 試験及び JV19889 試験における休薬基準は、C 型慢性肝炎と同様に「50,000/ μ L 未満」とされていた。投与再開基準は C 型慢性肝炎では、50,000/ μ L 以上に回復したことを確認後、1/2 量で再開することとされているのに対し、JV19595 試験及び JV19889 試験では「25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満に該当した場合、50,000/ μ L 以上に回復後 1/4 量で再開する」という基準が設定されていた。一方で、添付文書（案）では、C 型代償性肝硬変についても C 型慢性肝炎の投与再開基準と同様に「50,000/ μ L 以上に回復後に 90 μ g で再開する」とされていたことから、機構は、申請者に添付文書（案）における投与再開基準の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

JV19595 試験及び JV19889 試験において、血小板数が「25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満に該当した場合、50,000/ μ L 以上に回復後 1/4 量で再開する」という基準に従って休薬した患者は、JV19595 試験の 180 μ g 群 1 例及び 90 μ g 群 1 例の計 2 例であった。このうち、「50,000/ μ L 以上に回復後 1/4 量で再開する」という基準に従って再開したのは 180 μ g 群の 1 例のみであ

った。なお、JV19889 試験では該当する患者は認められなかった。血小板数が 25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満に該当した後、PEG-IFN α -2a を 1/2 量として 90 μ g で投与再開した経験は JV19595 試験及び JV19889 試験ともなく、データが得られていないことから、添付文書（案）の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞における C 型代償性肝硬変に対する投与再開を、血小板数が 35,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満で PEG-IFN α -2a を投与中止した場合は再開時の用量を 90 μ g に、25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満で中止した場合は再開時の用量を 45 μ g にするように変更する。

機構は、血小板数に関する用量調整基準について、申請者の回答を了承し、C 型慢性肝炎患者において、血小板数の減少により休薬した場合でも、血小板数が回復した後に投与再開して使用されている経験はあることから、C 型代償性肝硬変患者においても血小板数の回復を確認後に投与再開することは許容できると考える。また、JV19595 試験及び JV19889 試験では血小板数が 25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満で PEG-IFN α -2a を休薬した場合に、PEG-IFN α -2a を 1/2 量で再開した経験は 1 例¹⁷のみであることから、JV19595 試験及び JV19889 試験と同様に、血小板数が 25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満で PEG-IFN α -2a を休薬した場合は、50,000/ μ L 以上に回復後 1/4 量で再開することが適切と考える。

ただし、血球系の臨床検査値について、C 型慢性肝炎患者と比べてもともと低値を示すことが多い C 型代償性肝硬変患者では、よりその変動に注意する必要があると考えることから、投与再開後は慎重に血小板数の推移を確認する必要があると考える。

② リバビリンについて

JV19595 試験及び JV19889 試験では、Hb に関する減量基準は、投与 1～4 週時には 8.5g/dL 以上 11g/dL 未満、投与 5～48 週時には 8.5g/dL 以上 10g/dL 未満とされていたが、添付文書（案）では、投与時期によらず 8.5g/dL 以上 10g/dL 未満とされていることから、機構は、設定理由と妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

C 型代償性肝硬変患者では投与初期に Hb が大きく減少することが懸念されたため、できるだけ治験薬の投与を継続できるよう投与初期は早期のリバビリン減量を可能とし、JV19595 試験及び JV19889 試験では投与 1～4 週時の減量基準を 8.5g/dL 以上 11g/dL 未満とした。

投与開始 4 週以内に Hb が 11g/dL 未満に低下した患者は、JV19595 試験の 90 μ g 群及び 180 μ g 群でそれぞれ 36.1%（22/61 例）及び 31.7%（20/63 例）で、そのうち 10g/dL 以上 11g/dL 未満に低下した患者はそれぞれ 77.3%（17/22 例）及び 75.0%（15/20 例）であった。JV19889 試験では、投与開始 4 週以内に Hb が 11g/dL 未満に低下した患者は、36.0%（9/25 例）で、そのうち 10g/dL 以上 11g/dL 未満に低下した患者は 88.9%（8/9 例）であった。当該患者では投与 4 週以内に全例で有害事象が発現しているが、主な事象は貧血関連事象（Hb 減少、倦

¹⁷ JV19595 試験の 90 μ g 群で、血小板数が 25,000/ μ L 以上 35,000/ μ L 未満に該当し PEG-IFN α -2a を休薬し、血小板数が 50,000/ μ L 以上に回復後、1/4 量の PEG-IFN α -2a で投与再開すべきところを、1/2 量の 45 μ g で投与再開した 1 例

怠感等）、リンパ球数減少、血中非結合ビリルビン増加、そう痒症等であり、JV19595 試験と比べて発現率が大きく増加することはなかった。

なお、JV19595 試験及び JV19889 試験において投与 1～4 週の時点で Hb が 10g/dL 以上 11g/dL 未満に該当しリバビリンを減量せずに投与を継続した患者は認められなかったため、日本人における安全性データはない。

機構は、C 型代償性肝硬変では C 型慢性肝炎に比べてベースラインの Hb が低い患者が多く、投与開始初期は Hb が大きく減少する傾向があることから、より慎重な経過観察と用量調整が必要と考える。JV19595 試験では、投与開始 4 週以内に Hb が 10g/dL 以上 11g/dL 未満となりリバビリンを減量した患者が 90µg 群 27.9% (17/61 例) 及び 180µg 群 23.8% (15/63 例)、JV19889 試験では 32.0% (8/25 例) に認められ、個々の患者の Hb 濃度推移において、投与開始 4 週以内にリバビリンを減量した後もさらに Hb が低下してリバビリンのさらなる減量又は休薬・中止となった患者が 20 例程度存在している。また、集団全体においても Hb は投与 4 週程度まで大きく減少しており、投与時期別の有害事象発現状況では、投与 3～4 週目には Hb 減少、赤血球数減少及びヘマトクリット減少の有害事象が多い傾向が認められていた（表 12）。以上を踏まえると、機構は、C 型代償性肝硬変患者における Hb に関するリバビリンの減量基準は、投与 4 週以内は JV19595 試験及び JV19889 試験と同様に 8.5g/dL 以上 11g/dL 未満とすべきと考える。

3) 適正使用のための方策について

上記 1) 及び 2) に示したように、投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値に関する基準は C 型代償性肝硬変と C 型慢性肝炎で異なることから、機構は、医療現場の混乱を防ぐための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

対象患者によって投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値に関する基準が異なる点については、医療現場に混乱を招くことがないように、資材等を用いた情報提供を行い、適正使用の徹底を図る予定である。

機構は、以下のように考える。

C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者よりも血球系の減少を来しやすいため、投与開始前の血球系臨床検査値の確認、投与中の注意深い観察、及び血球系の減少が認められた場合には遅滞なく減量・休薬等の処置を行うことが重要であり、医療現場において血球系臨床検査値の用量調整基準について十分周知されるよう、理解しやすい資材等を作成し、確実に情報提供を行うことが必要と考える。

4) 投与期間について

JV19595 試験及び JV19889 試験は、いずれも 48 週の投与期間で実施された。しかし、C 型慢性肝炎に対する PEG 化 IFN とリバビリンの併用療法における推奨投与期間は、本邦では、

ガイドラインにおいて、IFN 未治療の「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者では 48～72 週間、それ以外の患者では 24 週間とされており、欧米でも Genotype 1 では 48 週間、Genotype 2 及び 3 では 24 週間とされている（Ann Intern Med 140: 346-355, 2004）。機構は、C 型代償性肝硬変患者においても、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者では、24 週間で有効性が得られる可能性はあると考えるものの、投与期間を 48 週間とした試験しか実施されていないこと、国内試験（JV19595 及び JV19889）における時期別有害事象について、投与期間の延長により有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかったことから（表 12 及び表 13）、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者における本併用療法の投与期間を 48 週間とすることを否定するものではないと考える。

ただし、添付文書において、ウイルス量の推移等を踏まえて個々の患者における投与期間を検討するよう注意喚起すると共に、製造販売後調査において「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者における投与期間と有効性との関係について情報収集し、検討する必要があると考える。

なお、本併用療法の C 型慢性肝炎に対する適応においては、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する 24 週間投与の有効性及び安全性を検討する製造販売後臨床試験が実施され、現在、申請者が報告書を作成中である。

本併用療法の投与期間については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) PEG-IFN α -2a の低用量製剤の必要性について

JV19595 試験及び JV19889 試験においては、PEG-IFN α -2a を半量又は 1/4 量に減量・休薬しながら治療を継続した患者が認められており、臨床現場においても、1 回 90 μ g 未満の投与量が必要となる患者が存在すると考えられることから、機構は、90 μ g 製剤よりも低用量の製剤を開発する必要性について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、45 μ g 製剤については現在、安定性試験を実施中であり、20██ 年に製造販売承認申請を行う予定であると回答した。

機構は、本来は用量調整に必要となる製剤規格については計画的に開発すべきであったと考えるが、45 μ g 製剤について安定性試験成績が得られ次第速やかに製造販売承認申請を行うことが必要であるとする。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、国内臨床試験の対象患者からは除外されていた 76 歳以上の高齢者、合併症又は既往歴のある患者、及び 48 週間を超える長期使用における情報等、本併用療法の使用実態下における有効性及び安全性情報の収集を目的として、表 21 に示す製造販売後調査の実施を計画している。

<表 21 使用成績調査計画骨子（案）>

目的	本併用療法の使用実態下における副作用の把握 安全性又は有効性に影響を与える要因の把握 血球成分に関する臨床検査値異常の発現状況の収集
調査予定例数	登録症例数 300 例
対象	「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」のため本併用療法を受ける患者
調査方法	全例調査方式（本調査契約締結施設において登録期間中に本併用療法を開始する症例を全例調査する）
調査実施予定期間	調査期間：3 年間、登録期間：6 ヶ月 観察期間：投与が継続されている場合には最長 72 週間（投与終了後 24 週時の安全性及び有効性についても調査）
主な調査項目	患者背景（肝硬変の進行度合、肝細胞癌合併の有無等） 薬剤投与状況（PEG-IFNα-2a 及びリバビリン） 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、ウイルス検査） 有害事象

機構は、製造販売後調査等においては、国内臨床試験（JV19595 及び JV19889）では「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者の組み入れが少なかったことから、患者背景別の SVR 率について確認する必要があると考える。特に、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者においては、投与期間と SVR 率との関係についても情報収集する必要があると考える。また、国内臨床試験（JV19595 及び JV19889）では、減量・休薬に至った患者が多く認められたことから、臨床使用実態下における本併用療法の用法・用量について情報収集を行い、必要に応じて、本併用療法の用法・用量及び用量調整法の適切性について検討する必要があると考える。さらに、血球系検査値と投与量及び有害事象の発現状況について確認し、実際の臨床現場における投与開始時及び用量調整時の血球系検査の基準値の適切性について検討する必要があると考える。また、本併用療法による治療後の経過（肝癌の発症等）についても可能な限り情報を集積する必要があると考える。

製造販売後調査の内容、必要な調査項目等に関しては専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1：試験番号 JV19595、5.3.5.2-1：試験番号 JV19889）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、機構は、C 型代償性肝硬変患者における本併用療法の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本併用療法を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ペガシス皮下注 90 μ g、② コペガス錠 200mg
[一 般 名]	① ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、② リバビリソ
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、Genotype 及びウイルス量、並びに IFN 治療歴の有無を問わず総ての C 型代償性肝硬変患者を対象として実施された JV19595 試験で、主要評価項目である前期における SVR 率について、観察群に対し、90 μ g 群及び 180 μ g 群のいずれにおいても統計学的な有意差が認められたことから、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性は示されたと考えた。一方、C 型代償性肝硬変における真の治療目的は、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であることから、製造販売後調査において、本併用療法による治療後の経過について確認が必要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

(2) 安全性について

JV19595 試験及び JV19889 試験では、C 型慢性肝炎に対する本併用療法の臨床試験と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、発現率が 10%以上高かった事象はいずれも C 型慢性肝炎に対する本併用療法において既知の事象であり、そのなかで重篤なものは認められなかった（表 15）。一方で、JV19595 試験及び JV19889 試験では、ほとんどの患者で減量、休薬及び中止のいずれかが行われており（表 16）、その主な原因は血球系の減少であった。

以上より、機構は、臨床試験に準じて適切な用量調整が遅滞なく実施されれば、C 型代償性肝硬変の患者に対する本併用療法の安全性は許容可能と考えるが、血球系の減少には特に注意が必要と考えた。

また、製造販売後調査等において有害事象の発現状況を確認し、必要に応じて情報提供及び更なる注意喚起の要否について検討する必要があると考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ JV19595 試験及び JV19889 試験では、C 型慢性肝炎に対する基準より厳しい減量・休薬基準

が設定されていたことから、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法適用時の安全性は、より慎重な減量・休薬基準のもとで許容可能という結論になると考えられる。医療現場では、臨床試験の対象とされた患者に比べ、肝硬変や合併症がより進行した患者も治療対象となる可能性があることから、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法は慎重に行う必要がある。

機構は、以下のように考える。

C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎と比較して血球系の減少等の有害事象発現率が高いことから、本併用療法開始前の血球系臨床検査値の確認及び治療中の血球系の推移の注意深い観察と適切な減量・中止等の対応をとることが重要と考える。したがって、医療現場に対し、C 型代償性肝硬変では、開始用量、並びに本併用療法開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値及び用量調整法が C 型慢性肝炎とは異なることについて十分に周知徹底することが必要であることから（「(4) 用法・用量」の項参照）、申請者に対し用量調整基準等について医療従事者が理解しやすい資料の作成を求めた。これに対し、申請者より資料（案）も含め適切に対応する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

(3) 効能・効果について

C 型慢性肝炎においては、本併用療法の適応は「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者及び「IFN 単独療法で無効又は IFN 単独療法後再燃」した患者に限定されているが、機構は、審査報告 (1) の「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4) 効能・効果について」に示した検討を行った結果、Genotype、ウイルス量及び IFN の治療歴によらず、総ての C 型代償性肝硬変患者を本併用療法の適応対象とすることは許容可能であると考えた。ただし、C 型慢性肝炎との適応対象範囲の差異が医療現場に混乱をもたらすことも懸念されるため、適切な情報提供が必要と考えた。また、非代償性肝硬変については、海外も含め有効性及び安全性が確認されておらず、治療対象とすべきではないことを注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の意見に対して、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本併用療法は、C 型慢性肝炎においては IFN 未治療で「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する適応は有していないが、C 型代償性肝硬変の場合は C 型慢性肝炎と比較して難治であり、また、初回の IFN 治療により SVR が得られなかった場合、次の抗ウイルス療法を行うことが体力的に困難な患者が多いと考えられることから、本併用療法の対象を制限しない方が現実的であると考ええる。
- ・ IFN 未治療で「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変に対して現在適応を有する IFN α 製剤及び IFN β 製剤との比較成績がないため、本併用療法が現行の治療法に代わりうるものかを判断することは困難である。また、本併用療法は週 1 回の投与であるため患者の負担軽減になると申請者は説明しているが、有効性の観点からのデータは十分とは言えない。しかし、JV19595 試験における「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する SVR 率は 50.0% (14/28 例) と、海外第Ⅲ相試験と同様の傾向であることから、

「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者も本併用療法の対象に含めることは許容できると考える。

このほか、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 本併用療法の効果はウイルス血症の改善であり肝硬変を治療するものではないため、本併用療法により SVR が得られた場合であっても、肝硬変に対する適切な観察と治療が必要であることを注意喚起すべきである。
- ・ 添付文書（案）の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞で自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎、その他の慢性肝疾患でないことを確認する旨が注意喚起されているが、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の治療に際して、HCV-RNA が陽性であることを確認する旨が記載されていれば十分であると考える。

以上の専門委員の意見について、機構は申請者に対し、以下のように【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を設定すること、及び重要な基本的注意の項において、本併用療法はウイルス血症の改善であり肝硬変を治癒させるものではないため、SVR が得られた後も肝硬変に対し適切な観察と治療を継続する旨を注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応したため、機構は、これを了承した。

【効能・効果】

① ペガシス皮下注 90μg

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. 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) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
3. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

② コペガス錠 200mg

1. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）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) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2a（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

（下線部追加、変更）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

① ペガシス皮下注 90μg

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への本剤の使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

② コペガス錠 200mg

1. 本剤はペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）と併用すること。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。
2. 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への本剤の併用にあたっては、HCV-RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

（下線部追加、変更）

(4) 用法・用量について

1) 開始時の用量について

機構は、PEG-IFN α -2a については、JV19595 試験において、主要評価項目である対象患者全体での SVR 率について、90 μ g 群と 180 μ g 群はともに観察群に対する優越性を示しており、用量間で大きな差は認められていないこと（表 4 及び表 9）、JV19595 試験の「Genotype1 かつ高ウイルス量」のサブグループでは 90 μ g 群と比べて 180 μ g 群の方が高い SVR 率が認められているが、それ以外のサブグループでは結果が逆転しており、一貫した傾向がみられていないこと（表 10）、90 μ g 群と比較して 180 μ g 群の方が Hb 減少、肝機能検査値異常等の発現率が高く（表 5）、減量・休薬例が多く認められることから（表 16、表 17 及び表 19）、180 μ g を開始用量とすることの有用性は明らかではなく、開始用量は 90 μ g とすることが適切であると考えた。また、リバビリンの開始用量については、JV19595 試験及び JV19889 試験において C 型慢性肝炎に準じて設定された用法・用量（表 2）とすることが妥当と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、用法・用量を以下のように設定することが適切であると考え、申請者に検討するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

① ペガシス皮下注 90 μ g

3. リバビリンの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として 1 回 90 μ g を週 1 回、皮下に投与する。

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。

（追加分のみ記載）

② コペガス錠 200mg

ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）と併用すること。

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。

体重	1 日 投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

（変更なし）

2) 投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値の基準について

機構は、C 型代償性肝硬変患者の投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値の基準は JV19595 試験に準じた設定とすることが妥当と考えた。また、C 型代償性肝硬変の患者では C 型慢性肝炎の患者に比べ血球系の減少の発現率が高い傾向があることから、より慎重な経過観察と用量調整が必要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持されたため、機構は申請者に対し、投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値の基準を JV19595 試験に準じること、また、開始用量、並びに投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値及び用量調整方法について、医療現場に適切に情報提供するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した（「(2) 安全性について」の項参照）。

3) 投与期間について

JV19595 試験及び JV19889 試験の投与期間は 48 週間であった。しかし、C 型慢性肝炎については、添付文書における本併用療法に係る＜用法・用量に関連する使用上の注意＞で、IFN 未治療で「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者では、患者の状態や治療への反応性に応じて 24 週間で投与終了するなど投与期間の短縮を考慮することとされており、類薬である PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法の C 型慢性肝炎への適用では「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者では 24 週間が推奨されている。また、欧米でも代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎に対する PEG 化 IFN とリバビリンの併用療法における推奨投与期間は、Genotype1 では 48 週間、Genotype 2 及び 3 では 24 週間とされている。

以上より、機構は、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者における本併用療法の投与期間を、JV19595 試験と同様に 48 週間とすることを否定するものではないが、C 型代償性肝硬変においても「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対しては 48 週間よりも短い投与期間で効果が得られる可能性があると考えた。

したがって、ウイルス量の推移等を踏まえて個々の患者における投与期間を検討するよう注意喚起すると共に、製造販売後調査において、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する投与期間と有効性との関係について情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断及び検討内容に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する 24 週間投与の試験成績は得られていないことから、48 週間投与で行われた JV19595 試験及び JV19889 試験で安全性の懸念が認められていないのであれば、現時点では当該患者に対する 48 週間投与を否定するものではないと考える。しかし、当該患者において、24 週間投与と 48 週間投与の有効性が同様である可能性も否定できないことから、製造販売後調査において当該患者に対する投与期間について情報収集する必要があると考える。
- ・ C 型代償性肝硬変は C 型慢性肝炎と比較して、病態が進行しているため、本併用療法の有効性が得られにくいことが想定される。現時点で、国内において、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の 24 週間投与の有効性を検討したデータはないことから、添付文書において、C 型慢性肝炎と同様に「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者における投与期間の短縮を注意喚起することは根拠に乏しいと考える。

以上の専門委員の意見に対し、機構は以下のように考える。

投与期間については、現時点では、国内の C 型代償性肝硬変患者に対し、本併用療法の 24 週間投与の有効性を検討したデータはなく、添付文書において「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者に対して投与期間の短縮を記載するだけの情報は得られていないと考える。一方、C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎を対象として実施された海外臨床試験 (NV15942) において、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者の SVR 率は、症例数は限られているが、24 週間投与で 50.0% (9/18 例)、48 週間投与で 53.8% (7/13 例) であったこと、また、C 型慢性肝炎患者に対して 24 週間投与による本併用療法の製造販売後臨床試験 (JV21134) における SVR 率は 69.4% (25/36 例) であり 48 週間投与による、C 型慢性肝炎患者対象国内第Ⅲ相試験 (JV15725) における SVR 率 68.4% (13/19 例) と大きな差異は認められていないことから、本併用療法は、C 型代償性肝硬変患者においても「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者では 24 週間の投与期間で 48 週間と同様の SVR 率を得られる可能性は否定できないと考える。したがって、製造販売後調査において、当該患者における本併用療法の投与期間と有効性の関係について情報収集するよう申請者に求めたところ、申請者は製造販売後調査における調査項目として設定する旨回答したため、機構はこれを了承した。

(4) 製造販売後調査等について

機構は、申請者より提示された表 21 に示す製造販売後調査等に対し、審査報告 (1) の「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (7) 製造販売後調査等について」の項に示した項目について情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。そのほか、専門委員より、C 型代償性肝硬変の本来の治療目的である線維化進展の抑制、非代償性への移行の回避、肝細胞癌の発症抑制に対する本併用療法の意義を検討するためには、SVR が得られた症例のみならず、SVR が得られなかった症例についても非代償性肝硬変への移行と肝細胞癌の発現について情報収集すべきであるとの意見が出された。また、製造販売後調査の結果は、外部の医学専門家で構成される

委員会により、有害事象の発現や臨床検査値の変動を確認、評価した上で、迅速に臨床現場に情報提供する体制を構築すべきであるとの意見が出された。

機構は、以上の点を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出すること、また、国内臨床試験（JV19595 及び JV19889）に組み入れられた症例について、本併用療法による治療後の経過を情報収集するよう申請者に求めたところ、申請者は、表 22 に示した製造販売後調査計画の骨子（案）を提示し、さらに国内臨床試験（JV19595 及び JV19889）の本併用療法による治療後の経過（非代償性肝硬変への移行、肝細胞癌の発症等）に関する追跡調査も行う旨回答したことから、機構はこれを了承した。

<表 22 使用成績調査計画骨子（案）>

目的	本併用療法の使用実態下における副作用の把握 安全性又は有効性に影響を与える要因の把握 血球成分に関する臨床検査値異常の発現状況の収集
調査予定例数	登録症例数 500 例
対象	「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」のため本併用療法を受ける患者
調査実施予定期間	調査期間：3 年 3 ヶ月、登録期間：9 ヶ月 観察期間：投与終了後 24 週間
主な調査項目	患者背景（肝硬変の進行度合、肝細胞癌合併の有無等） 薬剤投与状況（PEG-IFN α -2a 及びリバビリン（投与期間の情報も含む）） 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、ウイルス検査） 本併用療法による治療後の経過（非代償性肝硬変への移行・肝細胞癌の発症等） 有効性（SVR、SVR と投与期間の関係） 有害事象

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。本申請は、既承認の効能・効果である C 型慢性肝炎に比べ、より慎重な観察と用量調整を要する C 型代償性肝硬変に対する効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であるため、追加する効能・効果、用法・用量に対する再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。なお、申請用法・用量からの変更に伴い、1 回 180 μ g を投与する場合はなくなったため、「ペガシス皮下注 180 μ g」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請は取り下げられた。

[効能・効果]

① ペガシス皮下注 90 μ g

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

2. 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) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

3. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

② コペガス錠 200mg

1. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）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）セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者

（2）インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2a（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

（下線部追加、変更）

[用法・用量]

① ペガシス皮下注 90μg

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

2. 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）セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者

（2）インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として 1 回 180μg を週 1 回、皮下に投与する。

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。

3. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として 1 回 90μg を週 1 回、皮下に投与する。

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。

（下線部追加、変更）

② コペガス錠 200mg

ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）と併用すること。

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。

体重	1 日 投 与 量	朝 食 後	夕 食 後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

(変更なし)