

再審査報告書

平成 25 年 7 月 1 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	i : ペガシス皮下注 90 μ g ii : ペガシス皮下注 180 μ g iii : コペガス錠 200mg
有効成分名	i, ii : ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) iii : リバビリン
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効能・効果	<p>〈ペガシス皮下注 90μg、同 180μg〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> <u>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</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>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</u> <u>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</u> B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 <p>〈ペガシス皮下注 90μg〉 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</p> <p>〈コペガス錠 200mg〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>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</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>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</u> <u>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</u> 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
承 認 の 用法・用量	<p>〈ペガシス皮下注 90μg、同 180μg〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 :</u> <u>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 :</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>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</u> <u>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</u> <p><u>使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。</u> <u>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) 1 回 180μg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週 1 回、皮下に投与する。</u> <u>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。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 : 使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

承認の 用法・用量	<p>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）1回 90μg（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1回の投与量を180μgとすることができる。</p> <p>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>〈ペガシス皮下注 90μg〉 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）1回 90μg（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）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。</p> <p>〈コペガス錠 200mg〉 <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u></p> <table border="1" data-bbox="399 987 1385 1137"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1日投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超え 80kg 以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg を超える</td> <td>1000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table>	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	1000mg	400mg	600mg
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	1000mg	400mg	600mg														
承認年月日	<p>①：平成 15 年 10 月 16 日「C 型慢性肝炎」の効能・効果、用法・用量の承認（ペガシス皮下注 90μg、同 180μg）</p> <p>②：平成 19 年 1 月 26 日「C 型慢性肝炎」併用療法の効能・効果、用法・用量の承認（ペガシス皮下注 90μg、同 180μg とコペガス錠 200mg 併用）</p> <p>③：平成 23 年 7 月 1 日「C 型代償性肝硬変」の効能・効果、用法・用量の承認（ペガシス皮下注 90μg とコペガス錠 200mg 併用療法）</p> <p>④：平成 23 年 9 月 26 日「B 型慢性活動性肝炎」の効能・効果、用法・用量の承認（ペガシス皮下注 90μg、同 180μg）</p>																
再審査期間	<p>①：8 年*</p> <p>②：平成 19 年 1 月 26 日～平成 23 年 10 月 15 日（①の残余期間）</p> <p>③：4 年</p> <p>④：4 年</p>																
備考	<p>* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。</p>																

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

申請者は、ペグインターフェロン アルファ-2a（以下「PEG-IFN α -2a」という。）及びリバビリンに関して以下のような調査及び製造販売後臨床試験を実施した。

使用成績調査（PEG-IFNα-2a単独投与）					
目的	使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握。				
調査方式	全例調査方式	調査期間	2003年12月～2007年12月	観察期間	48週間（最長2年間）
目標症例数	1500例以上	回収	2326例	解析対象症例数	安全性：2251例、有効性：1404例
特定使用成績調査1（PEG-IFNα-2a単独投与、PEG-IFNα-2a/リバビリン併用投与）					
目的	使用実態下での妊産婦及びその出生児における有害事象の発現状況等の安全性に係わる情報の収集。				
調査方式	レトロスペクティブ	調査期間	2006年10月～2011年10月	観察期間	特に設定せず
目標症例数	特に設定せず	回収	4例	解析対象症例数	安全性：4例、有効性：該当なし
その他の特定使用成績調査2（PEG-IFNα-2a/リバビリン併用投与）					
目的	「セログループ1でHCV-RNA量が高値以外のC型慢性肝炎」を対象症例として、使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2007年3月～2010年9月	観察期間	48週間（最長72週間）
目標症例数	1000例	回収	1094例	解析対象症例数	安全性：1056例、有効性：741例
その他の特定使用成績調査3（PEG-IFNα-2a/リバビリン併用投与）					
目的	「セログループ1でHCV-RNA量が高値以外のインターフェロン（以下「IFN」という。）単独療法で無効又はIFN単独療法後再燃したC型慢性肝炎」を対象症例として、使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2007年3月～2010年9月	観察期間	24～48週間（最長72週間）
目標症例数	100例	回収	74例	解析対象症例数	安全性：71例、有効性：33例
その他の特定使用成績調査4（PEG-IFNα-2a/リバビリン併用投与）					
目的	「前回のIFN（ペグIFNを含む）とリバビリンの併用療法でsustained virological responseが得られなかったC型慢性肝炎」を対象症例として、再治療における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握。				
調査方式	連続調査方式	調査期間	2010年6月～2014年9月（予定）	観察期間	48週間（最長72週間）
目標症例数	1000例	回収	回収中	解析対象症例数	
製造販売後臨床試験1（PEG-IFNα-2a単独投与）					
目的	C型慢性肝炎患者を対象とし、PEG-IFN α -2aによる治療を行い、投与初期12週間の血球変動をもとにした安全性の検討。				
試験方式	中央登録方式	試験期間	2004年4月～2004年11月	投与期間	12週間
目標症例数	20例	回収	22例	解析対象症例数	安全性：22例
製造販売後臨床試験2（PEG-IFNα-2a単独投与）					
目的	本試験はPEG-IFN α -2aの承認条件に基づく試験である。「Genotype1bかつ高ウイルス量例（100 KIU/mL以上）」以外のIFN既治療又はIFN未治療のC型慢性肝炎患者を対象として、PEG-IFN α -2a投与による安全性及び有効性の検討。				
試験方式	中央登録方式	試験期間	2005年10月～2010年7月	投与期間	24週間、48週間
目標症例数	95例以上	回収	108例	解析対象症例数	安全性：105例、有効性：105例
製造販売後臨床試験3（PEG-IFNα-2a/リバビリン併用投与）					
目的	本試験はPEG-IFN α -2a/リバビリンの承認条件に基づく試験である。体重50kg以下で「セログループ1かつ高ウイルス量」のC型慢性肝炎患者を対象として、リバビリンの初期用量を400mg/日とした場合のPEG-IFN α -2aとの併用投与による有効性及び安全性の確認。				
試験方式	中央登録方式	試験期間	2008年4月～2011年2月	投与期間	48週間
目標症例数	35例	回収	47例	解析対象症例数	安全性：47例、有効性：47例
製造販売後臨床試験4（PEG-IFNα-2a/リバビリン併用投与）					
目的	本試験はPEG-IFN α -2a/リバビリンの指示事項に基づく試験である。IFN既治療で「セログループ1かつ高ウイルス量」以外のC型慢性肝炎患者に対するPEG-IFN α -2aとリバビリン併用24週間投与による有効性及び安全性の確認。				
試験方式	中央登録方式	試験期間	2008年2月～2010年8月	投与期間	24週間
目標症例数	30例	回収	36例	解析対象症例数	安全性：36例、有効性：36例

2. 使用成績調査の概要（PEG-IFN α -2a 単独投与）

2-1. 安全性

調査票が回収された2326例中計75例（有害事象の発現不明66例、契約違反9例）を除外し、2251例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は63.6%（1431/2251例）であった。発現した主な副作用は、器官別大分類別では「臨床検査」37.5%（843例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」17.3%

(390例)、「皮膚および皮下組織障害」13.2% (298例)、副作用の種類では“血小板数減少”21.9% (493例)、“好中球数減少”15.4% (347例)、“白血球数減少”9.2% (208例)であった。PEG-IFN α -2aの投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験におけるPEG-IFN α -2a単独投与時の発現率99.6% (278/279例)を上回ることにはなかった。なお、安全性解析除外症例のうち、契約違反9例中7例に13件の副作用が報告された。発現した主な副作用の種類は“そう痒症”3件、“網膜出血”2件であった。

本調査では、以下の5項目の重点調査項目が設定された。

- **血球系の副作用発現状況及び出血事象の発現状況**：本項目は、国内第Ⅱ相臨床試験においてインターフェロン α -2a (遺伝子組換え) (以下「rIFN α -2a」という。)と比較して好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の発現率が高かったため設定された。好中球数については、投与開始後1週間で低下し、それ以降はほぼ一定の推移であった。血小板数については、投与開始後4週間目まで徐々に低下し、それ以降はほぼ一定の推移であった。ヘモグロビン量については、投与開始後14週間目までは穏やかに低下し、それ以降はほぼ一定の推移であった。グレード4¹⁾の各血球数減少の発現率は、“好中球数減少”6.9% (156例)、“血小板数減少”0.5% (12例)及び“ヘモグロビン減少”2.1% (48例)であり、PEG-IFN α -2aの減量・休薬及び中止基準が異なることから比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における発現率と大きな差はなかった。いずれの症例においても各血球数減少に伴って重篤な出血症状、感染症等を発現した症例はなかった。
- **90 μ g減量時の安全性及び減量基準の妥当性**：本項目は、国内第Ⅱ相臨床試験において90 μ g減量時の安全性のデータがなかったため設定された。添付文書に規定の投与開始基準を遵守した症例は70.1% (1578/2251例)であり、そのうち好中球数、血小板数及びヘモグロビン量が減量・中止基準に至った症例はそれぞれ391例、169例及び16例で、減量又は中止した症例はそれぞれ67.8% (265/391例)、87.6% (148/169例)及び62.5% (10/16例)であった。申請者は、実際の医療現場においては、治療にあたる医師が、個々の症例に対して患者背景や患者の状態からリスクとベネフィットの客観的なバランスを勘案して、添付文書の減量・中止基準を参考に投与の可否を判断していると考えられ、各血球数減少の副作用が発現した場合にPEG-IFN α -2aを減量又は休薬することで、PEG-IFN α -2aを継続した場合と比べて回復又は軽快までの期間が短かったことから、現行の添付文書に規定された減量・中止基準は妥当と考えられると考察した。
- **心疾患のある患者**：本項目は、国内第Ⅱ相臨床試験において安全性のデータが十分ではなかったため設定された。合併症として心疾患のある症例(547例)における副作用発現率が、合併症として心疾患のない症例(1620例)より5%以上高い副作用は、“血小板数減少”29.4% (161/547例)であり、心、循環器系の副作用はなかった。
- **精神神経障害のある患者**：本項目は、国内第Ⅱ相臨床試験において安全性のデータが十分ではなかったため設定された。合併症として精神神経疾患のある症例(182例)における副作用発現率が、合併症として精神神経疾患のない症例(1985例)より5%以上高い副作用は、“倦怠感”16.5% (30/182例)及び“白血球数減少”14.3% (26/182例)であり、精神神経系の副作用はなかった。副作用として発現が懸念される“うつ病”の発現率は、合併症として精神神経疾患のある症例及びない症例においてそれぞれ5.5% (10/182例)及び1.6% (32/1985例)であり、大きな差はなかった。
- **高度腎障害のある患者**：本項目は、国内第Ⅱ相臨床試験において安全性のデータがなかったため設定されたが、本調査では高度腎障害のある患者は収集されなかったため、合併症として腎障害を有する症例(35例)について検討した。合併症として腎障害を有する症例(35例)における副作用発現率が、合併症として腎障害のない症例(2132例)と比較して

¹⁾ グレード4：好中球数<500/ μ L、血小板数<20,000/ μ L、ヘモグロビン量<8.5g/dL

5%以上高い副作用は、“悪心” 5.7% (2/35 例) 及び“注射部位そう痒感” 5.7% (2/35 例) であり、腎及び尿路障害の副作用はなかった。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例中計 847 例 (C 型慢性肝炎と診断されたが投与開始時ウイルス検査の結果が「陽性」以外 583 例、最終の状況が「中止・終了」以外 265 例、使用理由 C 型肝慢性炎以外 78 例等) を除外し、1404 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は、ウイルス学的効果、生化学的効果及び総合評価であった。ウイルス学的効果として投与終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化 (sustained virological response; SVR) 率及び投与終了時の HCV-RNA 陰性化率が評価され、生化学的効果として投与終了後 24 週時の ALT 正常化及び投与終了時の ALT 正常化が評価された。また、ウイルス学的効果と生化学的効果について複合的に評価したものが総合評価とされた。SVR 率は 38.7% (418/1081 例)、投与終了時の HCV-RNA 陰性化率は 65.1% (764/1173 例)、投与終了後 24 週時の ALT 正常化率は 72.5% (743/1025 例)、投与終了時の ALT 正常化率は 59.5% (787/1323 例) 及び総合評価での有効率は 41.8% (399/954 例) であった (HCV-RNA 未測定又は ALT 未測定を除く)。国内第 II 相臨床試験におけるセログループ 1 で高ウイルス (以下、「セロ 1 高」という。) 群の SVR 率は 15.5% (11/71 例)、セロ 1 高以外群の SVR 率は 64.7% (33/51 例) であり、本調査の結果 (表 1) は国内第 II 相臨床試験と大きな差はなかった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については SVR 率に関して検討され、セロ 1 高の層及びセロ 1 高以外の層のいずれにおいても統計学的に有意差が認められた要因は、「性別」、「IFN 前治療歴の有無」、「(投与前) ウイルス量 (PCR 法)」であった。女性の SVR 率 (セロ 1 高: 6.9%[14/203 例]、セロ 1 高以外: 51.4%[146/284 例]) が男性 (セロ 1 高: 20.8%[51/245 例]、セロ 1 高以外: 59.3%[207/349 例]) より低かったが理由は不明であった。IFN 前治療歴のある症例の SVR 率 (セロ 1 高: 11.5%[29/252 例]、セロ 1 高以外: 35.7%[79/221 例]) が IFN 前治療歴のない症例 (セロ 1 高: 18.2%[34/187 例]、セロ 1 高以外: 66.5%[270/406 例]) より低く、IFN 前治療の無効症例の SVR 率 (セロ 1 高: 5.3%[7/131 例]、セロ 1 高以外: 19.0%[15/79 例]) が低かったことが影響したと考えられた。「ウイルス量 (PCR 法)」別では、ウイルス量が多くなるにつれて SVR 率は低下する傾向が認められた。

重点調査項目として、「90 μ g 減量時の有効性及び減量基準の妥当性」が設定された。PEG-IFN α -2a を減量若しくは休薬無しで治療した症例に比し、PEG-IFN α -2a を減量若しくは休薬した症例は、セロ 1 高の層、セロ 1 高以外の層共に、SVR 率に統計学的に有意な差は認められなかった (表 1)。一方、PEG-IFN α -2a を中止した症例の SVR 率は、PEG-IFN α -2a を終了した症例に比し統計学的に有意な低下が認められた。この傾向は国内第 III 相臨床試験の投与状況と SVR 率の成績と同様の傾向であった。以上より、申請者は現行の添付文書に規定された減量基準は妥当であると考察した。

表 1 ウイルス量別の SVR 率

	セログループ 1 かつ高ウイルス量			「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外		
	SVR 率	症例数	有効症例数	SVR 率	症例数	有効症例数
全体	14.5%	448	65	55.8%	633	353
減量無し	16.6%	259	43	57.5%	386	222
減量有り	11.6%	189	22	53.0%	247	131
休薬無し	14.9%	388	58	55.9%	542	303
休薬有り	11.7%	60	7	54.9%	91	50
終了	23.5%	234	55	67.2%	451	303
中止	4.7%	214	10	27.5%	182	50

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、本調査にて収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、小児に PEG-IFN α -2a が投与された症例は収集されなかった。

- ・ **高齢者 (65 歳以上)** : 高齢者における副作用発現率は 64.5% (433/671 例) であり、非高齢者における副作用発現率 63.2% (998/1580 例) と比べて差は認められず、副作用の種類及び

重篤度にも大きな違いは認められなかった。また、有効性について、SVR 率は高齢者と非高齢者で違いは認められなかった（表 2）。

- ・腎機能障害を有する患者：「有」症例の副作用発現率は 77.1%（27/35 例）であり、「無」症例の副作用発現率 63.7%（1359/2132 例）と比べて高かったが、有意差は認められなかった。また、有効性について、SVR 率は「有」症例と「無」症例で違いは認められなかった（表 2）。
- ・原疾患以外の肝機能障害を有する患者：「有」症例の副作用発現率は 68.9%（93/135 例）、「無」症例の副作用発現率 63.6%（1293/2032 例）であり、有意差は認められなかった。また、有効性について、SVR 率は「有」症例と「無」症例で違いは認められなかった（表 2）。
- ・妊産婦：PEG-IFN α -2a 投与開始後に妊娠が 3 例で確認された。3 例中 2 例は「人工中絶」を行い、1 例は医師の協力が得られず、その後の妊娠に関する詳細情報は不明であった。
- ・長期投与症例：PEG-IFN α -2a の標準的な治療期間は 48 週間であるため、投与期間が 48 週を超えて投与された症例が長期投与症例とされた。「48 週超」症例の副作用発現率は 67.1%（405/604 例）であり、「48 週以下」症例の副作用発現率 62.6%（1021/1631 例）と大きな差は認められなかった。48 週以降に初めて発現した「使用上の注意」から予測できない副作用は、“肝の悪性新生物” 2 件等であったが、申請者は発現した事象や件数から判断して長期投与に特徴的な副作用ではないと考察した。また、有効性について、投与期間 48 週を超えた症例の SVR 率は投与期間 48 週以下の症例と比べて高い傾向が認められた（表 2）。

表 2 特別な背景の有無別におけるウイルス量別の SVR 率

	セログループ 1 かつ高ウイルス量			「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外		
	SVR 率	症例数	有効症例数	SVR 率	症例数	有効症例数
高齢者	11.0%	155	17	50.5%	184	93
非高齢者	16.4%	293	48	57.9%	449	260
腎機能障害有り	-	7	2	53.8%	13	7
腎機能障害無し	14.6%	432	63	56.0%	618	346
原疾患以外の肝機能障害有り	18.2%	22	4	53.3%	30	16
原疾患以外の肝機能障害無し	14.6%	417	61	56.1%	601	337
投与期間 48 週超	23.0%	126	29	61.4%	140	86
投与期間 48 週以下	11.2%	322	36	54.2%	493	267

-: 症例数が 10 例以下のため算出せず。

3. 特定使用成績調査

3-1. 特定使用成績調査 1（妊産婦調査）

収集された妊婦症例 4 例の転帰は、“稽留流産” 2 例、“正常出産” 及び“人工流産” が各 1 例であった。妊娠に関連した事象以外に PEG-IFN α -2a の副作用として、“好中球数減少” が 1 例に認められた。いずれの症例も PEG-IFN α -2a 投与開始後に妊娠が確認された症例であり、4 例中 3 例は PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用療法中であった。併用療法 3 例中 2 例は“稽留流産” しており、残り 1 例は本併用療法を中止し、その後“正常出産” し、出生児に異常はなかった。なお、リバビリン製剤の動物実験で胎児の催奇形性、精巣・精子の形態変化、母乳への移行が認められていることから、リバビリン添付文書の「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を記載し、「重要な基本的注意」の項においても注意を喚起している。申請者は、今後も継続して、治療開始時のみならず、治療期間中においても妊娠を避けるよう、医療従事者を通じた患者の指導が必要であると考察した。

3-2. 特定使用成績調査 2（PEG-IFN α -2a/リバビリン併用投与「セログループ 1 かつ HCV-RNA 量が高値」の C 型慢性肝炎患者対象）

3-2-1. 安全性

調査票が回収された 1094 例中計 38 例（契約違反 22 例、登録違反 13 例、有害事象の発現不明 3 例）を除外して 1056 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は 78.0%（824/1056 例）であり、発現した副作用の 78.2%（644 例/824 例）は血球系の副作用であったが、いずれの症例においても各血球減少に伴って重篤な出血症状、感染症等を

発現した症例はなかった。発現した主な副作用は、器官別大分類別では「臨床検査」52.6% (555例)、「血液およびリンパ系障害」24.3% (257例)、「皮膚および皮下組織障害」22.3% (236例)、副作用の種類では“ヘモグロビン減少”29.3% (309例)、“好中球数減少”23.8% (251例)、“貧血”21.2% (224例)であった。

なお、安全性解析除外症例のうち、有害事象の発現が不明の3例を除いた35例中28例に56件の副作用が報告された。発現した主な副作用の種類は“ヘモグロビン減少”及び“好中球数減少”が各11件、“貧血”8件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は非重篤な“単球数増加”1件であった。

本調査では、以下の2項目の重点調査項目が設定された。

- **高齢者 (65歳以上) 及び低体重 (50kg未満) 患者の減量・中止率、副作用発現時期**：本項目は、国内第Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用群では血球系検査値の変動及び有害事象の発現により、6割を超える減量、休薬、又は中止症例が認められ、高齢者、低体重患者においてリバビリンの減量率が高い傾向が認められたため設定された。高齢者におけるリバビリンの減量、中止率は、非高齢者と比べ高いものの、休薬率は、非高齢者と同程度であった(表3)。また、高齢者及び非高齢者の副作用初発発現時期の中央値はともに29.0日であり、初発発現時期に差はないと申請者は考察した。次に、低体重症例におけるリバビリンの減量率は、非低体重症例(50kg以上)と比べ高いものの、低体重症例におけるリバビリンの休薬、中止率は、非低体重症例と同程度であった(表3)。また、低体重症例及び非低体重症例の副作用初発発現時期の中央値はともに28.0日であり、初発発現時期に差はないと申請者は考察した。

表3 リバビリンの減量・休薬・中止率の比較

	症例数	減量例数	減量率	休薬例数	休薬率	中止例数	中止率
高齢者	306	178	58.2%	35	11.4%	124	40.5%
非高齢者	750	293	39.1%	85	11.3%	230	30.7%
低体重症例	168	93	55.4%	17	10.1%	57	33.9%
非低体重症例	804	346	43.0%	93	11.6%	273	34.0%

- **血小板数減少に係る PEG-IFN α -2a の減量・中止率**：本項目は、国内第Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN α -2a 群及びPEG-IFN α -2a/リバビリン併用群のいずれにおいても、70%以上の患者で血小板減少(血小板数減少及び血小板減少症)が認められ、さらに急激に血小板数が減少し、投与中止に至った症例が2例認められたため設定された。本調査における血小板減少の発現数は190例(“血小板数減少”178例、“血小板減少症”12例)であり、このうち重篤な症例は“血小板数減少”5例、“血小板減少症”1例であった。全体のPEG-IFN α -2aの減量、休薬、中止率と比し、血小板減少症例における減量率は高いものの、休薬及び中止率は低かった(表4)。また、血小板減少の初発発現時期は、83.7%(159/190例)が投与24週以内であり、大半(95.7%)は回復又は軽快していた。なお、グレード4の血小板減少を発現した症例が2例あったが、徐々に血小板数が低下した症例であり、国内第Ⅲ相臨床試験において認められたような急激に血小板数が減少した症例や特発性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

表4 血小板減少症例と全体における減量・休薬・中止率の比較

	症例数	減量例数	減量率	休薬例数	休薬率	中止例数	中止率
血小板減少症例	190	102	53.7%	18	9.5%	15	7.9%
全体	1056	386	36.6%	149	14.1%	323	30.6%

3-2-2. 有効性

安全性解析対象症例中計315例(投与開始前のウイルス検査で100 KIU以上の結果がない158例、投与開始時のウイルス検査の結果が「陽性」以外116例、最終の状況が中止・終了以外100例等)を除外して741例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は使用成績調査と

同一である。有効性解析対象症例（HCV-RNA 未測定又は ALT 未測定を除く）における SVR 率は 44.9% (296/659 例)、投与終了時の HCV-RNA 陰性化率は 73.0% (501/686 例)、投与終了後 24 週時の ALT 正常化率は 80.5% (454/564 例)、投与終了時の ALT 正常化率は 76.3% (542/710 例)、総合評価での有効率は 52.3% (283/541 例) であった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子の検討を SVR 率について行ったところ、統計学的に有意差の認められた背景因子は、「年齢」、「IFN 前治療歴の有無」、「血小板数」及び「LDH」であった（「年齢」別の SVR 率について次項に記載する）。IFN 前治療歴のある症例の SVR 率 (36.5% [81/222 例]) が IFN 前治療歴のない症例 (50.0% [208/416 例]) より低く、IFN 前治療の無効症例の SVR 率 (24.8% [29/117 例]) が低かったことが影響したと考えられた。「血小板数」別では、血小板数が多い (90000 (μL) 以上) 症例の SVR 率は 46.9% (279/595 例) であり、血小板数が 50000 以上 90000 (μL) 未満の症例の SVR 率 17.4% (4/23 例) より高かった。申請者は、血小板数が「50000 以上 90000 (μL) 未満」の症例では「90000 (μL) 以上」の症例に比し PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの総投与量が少なく、23 例中 15 例が PEG-IFN α -2a の投与を中止したことが影響したと考察した。また、「LDH」別では、投与前 LDH 値が 200 (IU) を超える症例の SVR 率 (39.1% [86/220 例]) が 200 (IU) 以下 (51.0% [155/304 例]) よりが低かったが、理由は不明であると説明した。

3-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、本調査にて収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦に PEG-IFN α -2a/リバビリンが投与された症例は収集されなかった。

- ・ **小児**：該当症例が 2 例収集され、副作用は計 7 件発現したが、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。有効性解析対象症例はなかった。
- ・ **高齢者 (65 歳以上)**：高齢者における副作用発現率は 84.3% (258/306 例) であり、非高齢者における発現率 75.5% (566/750 例) と比較して有意に高かった (重点調査項目の項参照)。また、有効性について、高齢者の SVR 率は 36.9% (72/195 例) は非高齢者の SVR 率 48.3% (224/464 例) より低かったが、申請者は理由については不明であると説明した。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：「有」症例 8 例中 7 例に副作用が発現した。「使用上の注意」から予測できない副作用として非重篤な“皮膚潰瘍” 1 件が発現した。また、有効性について、有効性解析対象症例 5 例中 4 例が SVR であった。
- ・ **原疾患以外の肝機能障害を有する患者**：「有」症例の副作用発現率は 75.0% (30/40 例) であり、「無」症例の副作用発現率 78.1% (793/1015 例) と比べて高くはなかった。また、有効性について、SVR 率は「有」症例 50.0% (8/16 例) と「無」症例 44.9% (288/642 例) で違いは認められなかった。
- ・ **長期投与症例**：併用療法における標準的な治療期間は 48 週間であるため、投与期間が 48 週を超えて投与された症例が長期投与症例とされた。「48 週超」症例の副作用発現率は 82.0% (415/506 例) であり、「48 週以下」症例の副作用発現率 74.3% (407/548 例) と比べ高かった。初発副作用発現までの発現時期別の累積頻度を比較したところ、初発副作用発現率は、初回投与後から 24 週まで 70.0% (729/1042 例)、24 週以降 48 週まで 28.7% (73/254 例)、48 週以降 72 週まで 8.3% (8/96 例)、72 週以降 0.0% (0/9 例) であった。投与期間が 48 週を超えた症例における副作用発現率が、投与期間が 48 週以下の症例より 5% 以上高い副作用は、“ヘモグロビン減少” 35.0% (177/506 例)、“好中球数減少” 27.9% (141/506 例)、“貧血” 25.7% (130/506 例) であった。48 週以降に初めて発現した「使用上の注意」から予測できない副作用は“腸炎” 1 件のみであり、発現した事象や件数から判断して長期投与に特徴的な副作用ではないと申請者は考察した。また、有効性について、SVR 率が検討可能な 659 例のうち、「48 週超」症例の SVR 率は 54.8% (167/305 例) であり、「48 週以下」症例の SVR 率 36.4% (129/354 例) より高かった。

3-3. 特定使用成績調査 3 (PEG-IFN α -2a/リバビリン併用投与「セログループ 1 で HCV-RNA 量が高値」以外の C 型慢性肝炎患者対象)

3-3-1. 安全性

調査票が回収された 74 例中計 3 例 (契約違反 2 例、登録違反 1 例) を除外して 71 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は 64.8% (46/71 例) であった。発現した主な副作用は、器官別大分類別では「臨床検査」39.4% (28 例)、「血液およびリンパ系障害」12.7% (9 例)、「皮膚および皮下組織障害」11.3% (8 例)、副作用の種類では“ヘモグロビン減少”21.1% (15 例)、“血小板数減少”16.9% (12 例)、“好中球数減少”14.1% (10 例) であった。なお、安全性解析除外症例 3 例中 1 例に 2 件の副作用が報告された。発現した副作用はいずれも重篤な“自己免疫性肝炎”、“肝不全”が各 1 件であったが、転帰は回復であった。

本調査では、以下の 2 項目の重点調査項目が設定された。

- **高齢者 (65 歳以上) 及び低体重 (50kg 未満) 患者の減量・中止率、副作用発現時期：**
本項目は、承認時に高齢者及び低体重の症例におけるヘモグロビン減少、貧血等の発現によるリバビリンの減量、休薬、中止が懸念されていたため検討された。高齢者におけるリバビリンの減量、休薬率は非高齢者と比べ高いものの、高齢者におけるリバビリンの中止率は非高齢者に比べ低かった (表 5)。また、高齢者における副作用発現率が非高齢者より 5%以上高い副作用である“貧血”、“ヘモグロビン減少”のいずれかの副作用が発現した 23 例における年齢別の副作用初発発現時期の中央値は、高齢者で 70.5 日、非高齢者で 43.0 日であり、高齢者において副作用初発発現時期までの期間が長かった。次に、低体重症例におけるリバビリンの減量、休薬、中止率は、非低体重症例 (50kg 以上) と比べ高かった (表 5)。また、低体重症例における副作用発現率が非低体重症例より 5%以上高い副作用である“貧血”、“ヘモグロビン減少”のいずれかの副作用が発現した 23 例における体重別の副作用初発発現時期の中央値は、低体重症例で 78.5 日、非低体重症例で 36.0 日であり、低体重症例において副作用初発発現時期までの期間が長かった。以上より、申請者は、添付文書に記載の通り、高齢者及び低体重の症例は、ヘモグロビン減少等の臨床検査値異常の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することが重要であると考察した。
- **血小板数減少に係る PEG-IFN α -2a の減量・中止率：**本調査における血小板減少の発現数は 12 例であり、このうち重篤な症例はなかった。これらの血小板減少症例においては、全体の PEG-IFN α -2a の減量、休薬、中止率と比し、血小板減少による減量、休薬は多いものの、中止に至る症例は認められなかった (表 6)。また、血小板減少の初発発現時期については、83.3% (10/12 例) が投与 24 週以内に発現していたが、全例回復又は軽快していた。なお、国内第 III 相臨床試験において認められた急激に血小板数が減少した症例や特発性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

表 5 リバビリンの減量・休薬・中止率の比較

	症例数	減量例数	減量率	休薬例数	休薬率	中止例数	中止率
高齢者	22	10	45.5%	4	18.2%	1	4.5%
非高齢者	49	14	28.6%	4	8.2%	10	20.4%
低体重症例	11	6	54.5%	3	27.3%	2	18.2%
非低体重症例	56	15	26.8%	5	8.9%	8	14.3%

表 6 血小板減少症例と全体における減量・休薬・中止率の比較

	症例数	減量例数	減量率	休薬例数	休薬率	中止例数	中止率
血小板減少症例	12	9	75.0%	3	25.0%	0	0.0%
全体	71	23	32.4%	8	11.3%	11	15.5%

3-3-2. 有効性

安全性解析対象症例中計 38 例（PEG-IFN α -2a 又はリバビリンの投与歴がある 20 例、IFN 前治療歴にリバビリン製剤の記載がある 12 例等）を除外して 33 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は使用成績調査と同一である。

有効性解析対象症例（HCV-RNA 未測定又は ALT 未測定を除く）における SVR 率は 73.9%（17/23 例）、投与終了時の HCV-RNA 陰性化率は 92.6%（25/27 例）、投与終了後 24 週時の ALT 正常化率は 95.7%（22/23 例）、投与終了時の ALT 正常化率は 76.7%（23/30 例）、総合評価での有効率は 85.0%（17/20 例）であった。

3-3-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、本調査にて収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、小児、妊産婦及び腎機能障害を有する症例は収集されなかった。

- ・ **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現率は 50.0%（11/22 例）であり、非高齢者の副作用発現率 71.4%（35/49 例）と比べ、高齢者において副作用が多く発現する傾向は認められなかった。また、有効性について、高齢者における SVR は 7 例中 6 例であった。
- ・ **原疾患以外の肝機能障害を有する患者**：「有」症例 2 例は共に副作用（腹痛、下痢、発疹が各 1 件）を発現した。また、有効性解析対象に該当する症例はなかった。
- ・ **長期投与症例**：併用療法における標準的な治療期間は 48 週間であるため、投与期間が 48 週を超えて投与された症例が長期投与症例とされた。「48 週超」症例の副作用発現率は 66.7%（12/18 例）であり、「48 週以下」症例の副作用発現率 64.2%（34/53 例）と同様であった。初発副作用の発現時期は、初回投与後から 24 週まで 57.1%（40/70 例）、24 週以降 48 週まで 15.0%（3/20 例）、48 週以降 72 週まで 25.0%（2/8 例）であり、長期投与において、48 週を超えて初発副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。投与期間が 48 週を超えた症例における副作用発現率が、投与期間が 48 週以下の症例より 5%以上高い副作用は、“ヘモグロビン減少” 38.9%（7/18 例）、“好中球数減少” 27.8%（5/18 例）、“血小板数減少” 27.8%（5/18 例）、“味覚異常” 5.6%（1/18 例）、“注射部位紅斑” 5.6%（1/18 例）であった。48 週以降に初めて発現した「使用上の注意」から予測できない副作用はなかった。また、有効性について、「48 週超」症例の SVR は 4 例中 4 例であった。

3-4. 特定使用成績調査 4（PEG-IFN α -2a/リバビリン併用投与、再治療の C 型慢性肝炎患者対象）

本調査は現在も実施中であり、2013 年 2 月末現在、12 週までの調査票を 351 例回収している（登録症例は 948 例）。調査票を回収した症例における副作用発現率は 59.0%（207/351 例）であるが、申請者は、発現した主な副作用はいずれも IFN 製剤又はリバビリン製剤により発現することが知られている副作用であり、現時点で発現した副作用や重篤度に特に注意すべき傾向は認められなかったと考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、使用成績調査及び特定使用成績調査に対する申請者の以上の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験

4-1. 製造販売後臨床試験 1（PEG-IFN α -2a 単独投与）

本試験では、C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a 投与の安全性プロファイル解明の一端として、PEG-IFN α -2a 投与間にも採血ポイントが設定され、PEG-IFN α -2a 投与 12 週時まで血球系（白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値）の経時的変動が確認された。

安全性解析対象症例 22 例において、有害事象（自覚症状・他覚所見）及び臨床検査値異常変動はいずれも全例に発現した。有害事象（自覚症状・他覚所見）のうち、発現率の高

かった事象は、“倦怠感” 77.3%、“頭痛” 63.6%、“発熱” 59.1%であった。重篤な事象は 2 例に 2 件（胃炎、抑うつ症状）認められ、試験薬との因果関係は否定できない事象であった。

本試験において、投与 12 週間の血球系の経時的推移では、PEG-IFN α -2a 投与開始直後から投与 1 週間までの血球系の変動幅に比べて、投与 1 週時以降投与 12 週時までの変動幅は小さかった。一方、これまでに rIFN α 又は IFN β 投与時に血球系の経時推移を観察した報告では、投与初日に変動幅が最も大きく、次第に変動幅が小さくなる傾向が認められている。したがって、PEG-IFN α -2a による血球系の変動時期は rIFN α 、IFN β に比べて遅くなることが示唆された。

4.2. 製造販売後臨床試験 2（PEG-IFN α -2a 単独投与）

本試験では、IFN 未治療の「Genotype1b かつ高ウイルス量（100 KIU/mL 以上）」以外の C 型慢性肝炎患者及び国内第 II 相臨床試験に含まれていなかった IFN 既治療の「Genotype1b かつ高ウイルス量（100 KIU/mL 以上）」以外の C 型慢性肝炎患者を対象として、国内第 II 相臨床試験と同様の PEG-IFN α -2a 週 1 回、48 週間投与の有効性及び安全性が検討された。また、IFN 未治療の C 型慢性肝炎患者については、PEG-IFN α -2a 投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化した患者に対する投与期間（48 週間、24 週間）の検討が探索的に実施された。なお、投与期間は 48 週間又は 24 週間に無作為に割付けられた。登録症例合計 108 例より、登録後に PEG-IFN α -2a の投与が 1 回もなかった 3 例が除外され、安全性解析対象集団及び FAS 解析対象集団は合計 105 例（IFN 既治療 48 週投与群 26 例、IFN 未治療 48 週投与群 68 例、IFN 未治療 24 週投与群 11 例）であった。

4-2-1. 安全性

有害事象の発現率及び因果関係が否定できない有害事象の発現率は、IFN 既治療 48 週投与群、IFN 未治療 48 週投与群、IFN 未治療 24 週投与群のいずれの群も 100.0%であった。IFN 未治療 48 週投与群で発現率が 50%以上の有害事象は、“好中球数減少”（97.1%）、“発熱”（86.8%）、“白血球数減少”（86.8%）、“血小板数減少”（83.8%）、“倦怠感”（82.4%）、“リンパ球数減少”（79.4%）、“頭痛”（63.2%）、“ヘマトクリット減少”（54.4%）、“ヘモグロビン減少”（52.9%）、“関節痛”（51.5%）であった。国内第 II 相臨床試験の PEG-IFN α -2a 投与群で発現率が 50%以上の有害事象は、“好中球数減少”（78.5%）、“血小板数減少”（77.7%）、“白血球数減少”（72.7%）、“発熱”（66.1%）、“頭痛 NOS”（62.0%）、“倦怠感”（57.0%）、“リンパ球数減少”（56.2%）であり、高頻度に発現する事象は本試験の IFN 未治療 48 週投与群と大きく異ならなかった。

因果関係が否定できない重篤な事象は 9 例であり、IFN 既治療 48 週投与群で 2 例（7.7%：自殺企図、倦怠感が各 1 例）、IFN 未治療 48 週投与群で 6 例（8.8%：好中球数減少 2 例、ALT 上昇、倦怠感、腸管閉塞が各 1 例、妄想、幻覚、統合失調症様障害及び上気道の炎症が 1 例）、IFN 未治療 24 週投与群で 1 例（9.1%：抑うつ症状）認められた。重篤な有害事象の発現率は各群で同程度であった。

抗 IFN α -2a 抗体の発現率は、本試験の IFN 未治療 48 週投与群で 1.8%（1/57 例）、国内第 II 相臨床試験の PEG-IFN α -2a 投与群で 7.4%（8/108 例）であった。

以上より、申請者は、本試験の IFN 未治療 48 週投与群と国内第 II 相臨床試験の PEG-IFN α -2a 投与群とで高頻度に発現する有害事象及び臨床検査値異常が大きく異ならなかったこと、重篤な有害事象の発現率に大きな差がなく、問題となる有害事象は認められなかったことから、国内第 II 相臨床試験で確認された PEG-IFN α -2a、週 1 回、48 週間皮下投与の安全性が本試験においても再確認されたと考察した。また、IFN 未治療 48 週投与群と IFN 未治療 24 週投与群の比較では、一部の副作用の発現率に違いが認められたものの、他の副作用の発現率は同程度であったことから、投与期間の違いによって安全性は大きく異ならないと考えられると考察した。

4-2-2. 有効性

主要評価項目は、投与終了後 24 週時のウイルス学的効果（HCV-RNA 陰性化）²⁾、副次評価項目は、投与終了後 24 週時の生化学的効果（ALT 正常化）³⁾、投与終了時のウイルス学的効果（HCV-RNA 陰性化）、投与終了時の生化学的効果（ALT 正常化）及び各測定時点のウイルス学的効果（HCV-RNA 陰性化）が設定された。有効性の解析は FAS 解析対象集団 105 例で行われた。

主要評価項目である「投与終了後 24 週時のウイルス学的効果（HCV-RNA 陰性化）」は、IFN 未治療 48 週投与群と国内第Ⅱ相臨床試験の Genotype1b かつ高ウイルス量以外の患者群の結果は同程度であり、IFN 既治療 48 週投与群と IFN 未治療 48 週投与群の結果も同程度であった（表 7）。副次評価項目においても国内第Ⅱ相臨床試験の Genotype1b かつ高ウイルス量以外の患者での結果と同程度かそれ以上の有効性が示され（表 7, 8）、申請者は、国内第Ⅱ相臨床試験で得られた PEG-IFN α -2a、週 1 回、48 週投与による有効性が再確認されたと考察した。

表 7 ウイルス学的効果

	投与終了後 24 週時			投与終了時		
	陰性化率	総症例数	陰性化例数	陰性化率	総症例数	陰性化例数
IFN 既治療 48 週間投与群	65.4%	26	17	92.3%	26	24
IFN 未治療 48 週間投与群	64.7%	68	44	85.3%	68	58
国内第Ⅱ相臨床試験	64.7%	51	33	90.2%	51	46

表 8 生化学的効果

	投与終了後 24 週時			投与終了時		
	正常化率	総症例数	正常化例数	正常化率	総症例数	正常化例数
IFN 既治療 48 週間投与群	65.4%	26	17	69.2%	26	18
IFN 未治療 48 週間投与群	61.8%	68	42	69.1%	68	47
国内第Ⅱ相臨床試験	31.4%	51	16	39.2%	51	20

また、IFN 未治療の被験者群のうち、PEG-IFN α -2a 投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化し、48 週投与群に割付けられた患者及び 24 週投与群に割付けられた患者の「投与終了後 24 週時のウイルス学的効果（HCV-RNA 陰性化）」はそれぞれ 81.8% (9/11 例) 及び 100.0% (11/11 例) であり、申請者は IFN 未治療で PEG-IFN α -2a 投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化した患者においては、24 週投与でも 48 週投与と同様の有効性が示され、治療期間短縮の可能性が示唆されたと考察した。

4-3. 製造販売後臨床試験 3（PEG-IFN α -2a/リバビリン併用）

本試験の目的は、体重 50kg 以下の低体重患者におけるリバビリン初期用量の妥当性の検討である。「セログループ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象として、リバビリンの初期用量を 400mg/日とした場合の PEG-IFN α -2a/リバビリン併用 48 週間投与時の有効性及び安全性の結果と国内第Ⅲ相臨床試験の該当体重層（リバビリンの初期用量：600mg/日、11 例）の有効性及び安全性の結果がレトロスペクティブに比較検討された。

4-3-1. 安全性

登録症例 47 例全例が安全性解析対象集団及び FAS 解析対象集団とされ、全例に因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現率が 50%以上の因果関係が否定できない有害事象は、「臨床検査」では“白血球数減少” 95.7%、“好中球数減少” 93.6%、“ヘモグロビン減少” 89.4%、“赤血球数減少” 83.0%、“ヘマトクリット減少” 80.9%、“リンパ球数減少” 74.5%、“血小板数減少” 53.2%、「一般・全身障害および投与部位の状態」では

²⁾ ウイルス学的効果：HCV-RNA 定性検査（Amplicor monitor ver.2）で検出限界値未満の場合を「陰性」と定義し、測定法変更後で Amplicor 測定できなかった場合は、HCV-RNA 定量検査（TaqMan PCR 法）で検出限界値未満の場合が「陰性」と定義された。
³⁾ 生化学的効果：ALT 値 45 IU/L 以下が「正常」と定義された。

“倦怠感” 74.5%、 “発熱” 74.5%、 「神経系障害」では “頭痛” 63.8%であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は7例（“マイコプラズマ性肺炎”、“意識消失”、“胃癌”、“頭位性回転性めまい”、“回転性めまい”、“結腸ポリープ”及び“胆石症”が各1例）に認められ、このうち、因果関係が否定できない重篤な有害事象は3例（頭位性回転性めまい、回転性めまい、結腸ポリープ）であった。

本試験と国内第Ⅲ相臨床試験のセログループ1かつ高ウイルス量の体重50kg以下のFAS解析対象集団11例における、PEG-IFN α -2a及びリバビリンの減量、休薬及び中止率は表9及び表10のとおりであり、本試験におけるリバビリンの初期用量が少ないにもかかわらず、リバビリンの減量、休薬及び中止率にも大きな差はなかった。

表9 PEG-IFN α -2aの減量・休薬・中止率の比較

	症例数	減量例数	減量率	休薬例数	休薬率	中止例数	中止率
製造販売後臨床試験3	47	27	57.4%	18	38.3%	7	14.9%
国内第Ⅲ相臨床試験	11	4	36.4%	5	45.5%	2	18.2%

表10 リバビリンの減量・休薬・中止率の比較

	症例数	減量例数	減量率	休薬例数	休薬率	中止例数	中止率
製造販売後臨床試験3	47	41	87.2%	20	42.6%	7	14.9%
国内第Ⅲ相臨床試験	11	9	81.8%	5	45.5%	2	18.2%

本試験と国内第Ⅲ相臨床試験における“ヘモグロビン減少”の発現率はそれぞれ89.4%（42/47例）及び90.9%（10/11例）、“好中球数減少”の発現率はそれぞれ93.6%（44/47例）及び90.9%（10/11例）であり、両試験で変わらなかったが、“血小板数減少”の発現率はそれぞれ53.2%（25/47例）及び81.8%（9/11例）であり、本試験で低かった。

4-3-2. 有効性

主要評価項目は、投与終了後24週時のウイルス学的効果（HCV-RNA陰性化）⁴⁾、副次評価項目は、投与終了後24週時の生化学的効果（ALT正常化）⁵⁾、投与終了時のウイルス学的効果（HCV-RNA陰性化）、投与終了時の生化学的効果（ALT正常化）、各測定時点のウイルス学的効果（HCV-RNA陰性化）が設定された。有効性の解析はFAS解析対象集団47例で行われた。

主要評価項目について、本試験計画時の期待有効率（SVR率）は56%、臨床的に許容できるSVR率の目安は40%と設定されたが、本試験の結果はいずれよりも低かった（表11）。本試験と国内第Ⅲ相臨床試験のセログループ1かつ高ウイルス量の体重50kg以下のFAS解析対象集団11例の結果を比較すると、「投与終了後24週時のウイルス学的効果」、及び「投与終了後24週時の生化学的効果」はいずれも本試験で低く（表11、表12）、再燃率は本試験（61.1%[22/36例]）の方が国内第Ⅲ相臨床試験（44.4%[4/9例]）より高かった。申請者は、本試験のリバビリンの初期用量（400mg/日）が国内第Ⅲ相臨床試験の該当体重層における初期用量（600mg/日）より低かったため、リバビリンの累積投与量（本試験の中央値：109200mg、国内第Ⅲ相臨床試験の中央値：140000.0mg）が少なかったことが影響したともと考えられると考察した。

表11 ウイルス学的効果

	総症例数	投与終了後24週時			投与終了時	
		陰性化例数	陰性化率	95%信頼区間	陰性化例数	陰性化率
製造販売後臨床試験3	47	14	29.8%	17.3~44.9%	36	76.6%
国内第Ⅲ相臨床試験	11	5	45.5%	16.7~76.6%	9	81.8%

4) ウイルス学的効果：HCV-RNAはTaqMan PCRにおいて1.2 LogIU/mL未満のHCV増幅反応シグナルが「検出せず」を「陰性」と定義された。

5) 生化学的効果：ALT値30 IU/L以下が「正常」と定義された。

表 12 生化学的効果

	総症例数	投与終了後 24 週時		投与終了時	
		正常化例数	正常化率	正常化例数	正常化率
製造販売後臨床試験 3	47	17	36.2%	33	70.2%
国内第Ⅲ相臨床試験	11	7	63.6%	9	81.8%

4-4. 製造販売後臨床試験 4 (PEG-IFN α -2a/リバビリン併用)

本試験は、IFN 既治療で「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者を対象として、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用 24 週間投与による有効性及び安全性を確認することを目的として実施され、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用 48 週間投与による国内第Ⅲ相臨床試験の有効性及び安全性とレトロスペクティブに比較検討された。

4-4-1. 安全性

登録症例 36 例より除外された症例はなく、全例が安全性解析対象集団及び FAS 解析対象集団とされた。安全性解析対象症例全例に因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現率が 50%以上の因果関係が否定できない有害事象は、「臨床検査」では「好中球数減少」97.2%、「白血球数減少」86.1%、「赤血球数減少」55.6%、「一般・全身障害および投与部位の状態」では「発熱」86.1%、「倦怠感」50.0%、「神経系障害」では「頭痛」50.0%であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（「倦怠感」2 例、「処置後感染」及び「腎盂腎炎」が各 1 例）に認められ、このうち、因果関係が否定できない重篤な有害事象は「倦怠感」2 例であった。本試験で 50%以上発現した有害事象は国内第Ⅲ相臨床試験においても認められたものであり、国内第Ⅲ相臨床試験に比べて本試験で発現率が 20%以上高かった事象はなかった。

4-4-2. 有効性

主要評価項目は、投与終了後 24 週時のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化)⁴⁾、副次評価項目は、投与終了後 24 週時の生化学的効果 (ALT 正常化)⁵⁾、投与終了後時のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化)、投与終了後時の生化学的効果 (ALT 正常化)、各測定時点のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化) が設定された。有効性の解析は FAS 解析対象集団 36 例で行われた。

主要評価項目については、本試験と国内第Ⅲ相臨床試験の IFN 既治療で「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外の FAS 解析対象集団 19 例の結果は同様であった (表 13)。直近の IFN による治療効果により「無効」と「再燃」別に層別した場合、「無効」症例は例数が少なく比較できないものの、「再燃」症例では国内第Ⅲ相臨床試験において高い傾向が示された (表 14)。また、症例数が少ないことから厳密な比較は困難であるが、投与 4 週までの早期に陰性化した症例は本試験と国内第Ⅲ相臨床試験でそれぞれ 72.2% (26/36 例) 及び 63.2% (12/19 例) であり、本試験の被験者の方が PEG-IFN α -2a/リバビリン併用療法に感受性が高かった可能性が考えられた一方で、投与 4 週までに陰性化した症例における「投与終了後 24 週時のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化)」は本試験と国内第Ⅲ相臨床試験でそれぞれ 76.9% (20/26 例) 及び 83.3% (10/12 例) と国内第Ⅲ相臨床試験において高かったことから、申請者は、24 週間投与に比し 48 週間投与により高いウイルス学的効果が期待されるものと考察した。

副次評価項目については、本試験及び国内第Ⅲ相臨床試験の「投与終了後 24 週時の生化学的効果」はそれぞれ 61.1% (22/36 例) 及び 63.2% (12/19 例)、「投与終了時のウイルス学的効果」はそれぞれ 86.1% (31/36 例) 及び 84.2% (16/19 例)、投与終了時の生化学的効果は 58.3% (21/36 例) 及び 68.4% (13/19 例) であり、明確な差は認められなかった。

表 13 ウイルス学的効果

	投与終了後 24 週時			
	総症例数	陰性化例数	陰性化率	95%信頼区間
製造販売後臨床試験 4	36	25	69.4%	51.9～83.7%
国内第Ⅲ相臨床試験	19	13	68.4%	43.4～87.4%

表 14 直近の IFN による治療効果別のウイルス学的効果（投与終了後 24 週時）

	無効			再燃		
	総症例数	陰性化例数	陰性化率	総症例数	陰性化例数	陰性化率
製造販売後臨床試験 4	11	7	63.6%	25	18	72.0%
国内第Ⅲ相臨床試験	5	1	—	14	12	85.7%

—：総症例数が 10 例未満のため算出せず

機構は、製造販売後臨床試験 1 に対する申請者の以上の説明を了承した。承認条件及び指示事項に基づく製造販売後臨床試験 2～4 については「9. 承認条件」の項にて後述する。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した副作用症例のうち、重篤な副作用は、PEG-IFN α -2a 単独療法が 1073 例 1390 件、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用療法が 764 例 1035 件であった。なお、再審査期間中に感染症として収集及び報告された症例はなかった。

厚生労働省/機構に報告された副作用症例のうち転帰が死亡の症例は、PEG-IFN α -2a 単独療法が 46 例 68 件、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用療法が 29 例 41 件であった。報告件数が多かった事象は“間質性肺疾患”20 件、“脳出血”12 件、“多臓器不全”6 件、“播種性血管内凝固”及び“くも膜下出血”が各 5 件であった。申請者は、“多臓器不全”及び“播種性血管内凝固”については本治療との直接的な関連は低く、他の要因（他の疾患、感染症、他の薬剤）が考えられると考察した。それ以外については PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの添付文書にて注意を喚起している事象であった。

「使用上の注意」等から予測できない重篤な副作用は、PEG-IFN α -2a 単独療法が 104 例 125 件、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用療法が 74 例 88 件であった。PEG-IFN α -2a 単独療法において報告件数の多かったのは、“播種性血管内凝固”7 件、“胸水”6 件、“骨髄機能不全”及び“網膜剥離”が各 5 件、“パーキンソニズム”、“胸膜炎”、“突然死”が各 4 件、“肝の悪性新生物”、“多臓器不全”が各 3 件であり、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用療法において報告件数の多かったのは、“播種性血管内凝固”6 件、“第 7 脳神経麻痺”4 件、“一過性脳虚血発作”、“腹水”、“肝不全”、“横紋筋融解症”、“多臓器不全”が各 3 件であった。いずれも、原疾患や合併症及び患者の状態による影響が考えられた事象、「使用上の注意」等から予測できる事象に続発したと考えられる事象及び累積症例数が 2 例以下であり本治療との関連性は明確でない事象であったことから、申請者は現時点での特段の対応は不要と考察した。

再審査期間中に申請者が収集した「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は PEG-IFN α -2a 単独療法が 243 例 356 件、PEG-IFN α -2a/リバビリン併用療法が 182 例 241 件であった。これらのうち、類似事象及び重篤例も含めて 5 例以上累積された症例について検討した結果、“口唇炎”については関連は否定できない症例が累積されていること、PEG-IFN α -2a 単独療法においては現行の添付文書の「その他の副作用」の項に“口唇炎”を記載していることから、申請者は PEG-IFN α -2a 添付文書の<リバビリンとの併用の場合>の「その他の副作用」の項及びリバビリン添付文書の「その他の副作用」の項に“口唇炎”を追記する予定とした。上記以外の「使用上の注意」等から予測できない非重篤な副作用については、原疾患や合併症等の患者側の要因が疑われる症例や、詳細な情報が不足しているため本治療との関連性については評価が困難な症例が含まれており、本治療との明らかな関連性が示されていないことから、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

PEG-IFN α -2a 又はリバビリンにおいて、再審査期間中に薬剤相互作用が疑われる副作用発現症例の報告はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に、申請者が厚生労働省/機構に報告した安全性に関する研究報告は PEG-IFN α -2a 及びリバビリンが各 5 報（うち 2 報は同一）であった。情報不足により安全確保措置等の必要性について評価を行うことは困難である報告や、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの安全性プロファイルに変更はないと考えられた報告、及び既に対応済みの報告であったことから、申請者は更なる対応は不要と考察した。また、再審査期間中に報告した有効性に関する研究報告はリバビリン 1 報であった。当該報告はアバカビルがリバビリンと相互作用することで SVR を低下させる可能性が示唆された (Antivir. Ther. 2008; 13: 429-37) というものであるが、その作用機序等は明確にされておらず、アバカビルとリバビリンの相互作用と SVR の低下を直接的に結びつけることは困難であるとして、申請者は、現時点での対応は不要と考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報

PEG-IFN α -2a の単独投与による C 型慢性肝炎の適応は、スイスにおいて 2001 年 7 月に初めて承認された。なお、リバビリン併用療法の C 型慢性肝炎に対する適応は、EU において 2002 年 6 月に初めて承認されており、以降、スイス及び米国等で承認されている（2011 年 7 月現在）。

リバビリンの PEG-IFN α -2a との併用療法による C 型慢性肝炎の適応は、オランダにおいて 2002 年 4 月に初めて承認され、100 カ国以上において承認されている（2011 年 7 月現在）。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は行われていない。

国外措置報告について、PEG-IFN α -2a の措置報告は 33 件、リバビリンの措置報告は 16 件であり、いずれも安全性に関するものであった。いずれの薬剤についても、既に国内添付文書において対応済み又は本治療との明確な関連性は認められないことから、現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。なお、「小児患者における成長への影響」に関しては、再審査期間終了後に Roche 社より CDS の改訂の連絡を申請者が受けたこと及び再審査期間終了後（2011 年 10 月 16 日～2013 年 1 月 4 日）に成長障害を 8 例 8 件（8 例中 7 例は文献報告）報告していることから、国内添付文書においても「使用上の注意」の項への追記を予定している。

9. 承認条件

PEG-IFN α -2a 及びリバビリンに関しては、『C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善』の承認時に以下の承認条件及び指示事項が付帯された。これに対して申請者は、製造販売後臨床試験 2、製造販売後臨床試験 3 及び製造販売後臨床試験 4 を実施した。

〈ペガシス皮下注 90 μ g、同 180 μ g〉

承認条件：C 型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

〈コペガス錠 200mg〉

承認条件：PEG-IFN α -2a との併用療法について、体重による用量区分区切りを変更した際の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

指示事項：「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の IFN 既治療患者に対する治療期間（24 週及び 48 週）を比較する製造販売後臨床試験を実施すること。

機構は、以下の理由により、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンに付帯された承認条件及び指示事項を全て満たしたものと判断した。

PEG-IFN α -2a に関する承認条件について、承認時までの臨床試験は国内第 II 相試験 1 試験しか実施されておらず、PEG-IFN α -2a 単独療法による C 型慢性肝炎患者での有効性の再現性が確認されていなかったこと、IFN 既治療患者に対する PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性及び安全性は検証されていなかったことから、製造販売後臨床試験 2 が実施された。有効性について、国内第 II 相

試験における同様な背景の患者との比較において、PEG-IFN α -2a 単独 48 週間投与にて同程度のウイルス学的効果が示された（表 7）ことから、有効性の再現性は確認されたものと判断した。IFN 既治療患者と IFN 未治療患者における有効性は同程度（表 7, 8）であり、IFN 既治療患者に対する PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性は確認されたものと判断した。また、高頻度に発現する有害事象は国内第Ⅱ相試験と大きく異ならなかったことから、安全性についても確認されたものと判断した。

リバビリンに関する承認条件について、国内第Ⅲ相臨床試験では、ヘモグロビン減少によるリバビリンの減量等の処置が約 3 割の患者で行われており、体重あたりの投与量が高用量となる患者においてヘモグロビン減少の有害事象の発現率が増加することが懸念されたため、製造販売後臨床試験 3 が実施された。安全性について、初期用量を 400mg とした本試験と、初期用量を 600mg とした国内第Ⅲ相臨床試験の体重 50kg 以下の患者層との比較において、本試験におけるリバビリンの初期用量が少ないにもかかわらず、リバビリンの減量、休薬及び中止率は同程度であった（表 10）。また、“血小板数減少”の発現率は本試験の方が国内第Ⅲ相臨床試験より低かったが、“ヘモグロビン減少”及び“好中球数減少”の発現率は両試験で同程度であった。一方、有効性について、本試験における SVR 率は国内第Ⅲ相臨床試験より低く、再燃率は本試験の方が国内第Ⅲ相臨床試験より高かった。したがって、低体重の患者においても初期用量は 600mg/日が妥当であると判断した。

リバビリンに関する指示事項について、類薬であるペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（PEG-IFN α -2b）とリバビリン併用においては、IFN 既治療の Genotype1 かつ低ウイルス量患者では 24 週間投与と 48 週間投与でウイルス学的効果に違いは認められなかったこと、また、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者全体についても 24 週間投与で十分な効果が期待されると考えられることから、製造販売後臨床試験 4 が実施された。有効性について、主要評価項目であるウイルス学的効果は、24 週間投与で実施された本試験と 48 週間投与で実施された国内第Ⅲ相臨床試験の「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外の患者層との比較において、統計学的に有意な差はなかった。安全性についても、リバビリンの投与期間による大きな違いは認められなかった。したがって、「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外の患者層においては、リバビリン/PEG-IFN α -2a 併用療法は 24 週間投与で十分効果が期待できると考えられ、「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対しては、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も考慮することとした現行の使用上の注意は妥当であると判断した。

総合評価

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