

ペグインターフェロン アルファ-2b
(遺伝子組換え)

第 1 部 (5) 起原又は発見の経緯
及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯	1
1.5.2 本邦における開発の経緯	2
1.5.2.1 非臨床試験	2
(1) 薬理試験	2
(2) 薬物動態試験	3
(3) 毒性試験	3
1.5.2.2 臨床試験	4
(1) 第 相単回投与試験	4
1) 凍結乾燥製剤による第 相単回投与試験 (C017*)	5
(2) リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験 (C033*)	6
1) 本邦における C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床開発計画	6
2) 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした C033* の成績	7
(3) 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした薬物動態試験 (C019*)	8
(4) 含量の異なる製剤間での生物学的同等性試験 (C001* , C002*)	8
(5) 現在実施中の国内臨床試験	9
1.5.3 今回承認申請を行う製剤	12
1.5.4 特徴及び有用性	12
1.5.5 参考文献	14

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

C 型慢性肝炎は C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染により引き起こされる慢性肝疾患であり、HCV 感染と肝機能異常が 6 ヶ月以上持続し、組織学的には門脈域にリンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤と線維化を認め、肝実質内には種々の肝細胞の変性・壊死所見を認めるものと定義されている¹⁾。

HCV に感染すると宿主側の免疫応答による急激な肝障害 (急性肝炎) を発症し、このうち約 80% では HCV が排除されずに慢性肝炎へと移行する。慢性肝炎では肝機能異常を繰り返しながら徐々に肝線維化が進行し、20～30 年を経て肝硬変へと進展し、肝細胞癌を発症する。肝細胞癌の発症は肝線維化の進行とともに高率になることが報告されており、本邦の肝硬変患者における肝細胞癌発症率は 7.88%/年と非常に高率である²⁾。

1999 年度に日本肝臓学会が発表した「肝がん白書」³⁾では、C 型肝炎ウイルスキャリア数を約 200 万人と推定し、肝癌患者は 1975 年以降、著しい増加傾向にあり、それに伴い肝癌による死亡者数も増加しており、現在では年間 3 万数千人と報告されている。なお、肝癌の 95% は肝細胞癌であり、肝細胞癌の大部分は HCV に起因することが報告されている。

C 型肝炎は一旦慢性化すると自然治癒は極めて稀であること、肝硬変、肝細胞癌に対する根治療法はなく、その予後は不良であることを考慮すると、慢性肝炎の段階で早期に抗ウイルス療法による治療を行い、HCV を排除することが予後の改善につながる。

HCV はその遺伝子型 (Genotype) により Genotype 1～6 に分類され、本邦及び米国では Genotype 1 がおよそ 70-75%^{4,5)} を占め、残りを米国では Genotype 2, 3, 本邦では Genotype 2 がその大半を占めている。抗ウイルス療法の治療効果には Genotype 及び投与前の血中 HCV-RNA 量が影響し、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者における有効性は低いことが明らかとなっている。

本邦では 1991 年以降、C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法として各種インターフェロン (以下、IFN) 単独投与が用いられてきた。しかしその後、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、IFN α -2b) と抗ウイルス剤リバビリンの 24 週間併用 (IFN/R 併用) 投与により、投与終了後 24 週時点における HCV-RNA 陰性化 (HCV-RNA 持続陰性化) 率が IFN α -2b 単独投与に比して有意に高いことが確認され、現在では IFN/R 24 週間併用投与が本邦での C 型慢性肝炎治療の第一選択となっている。

しかしながら、IFN/R 24 週間併用投与による HCV-RNA 持続陰性化率は、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者で 17～20%⁶⁾、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者で 76%⁷⁾ と報告されている。従って、本邦の C 型慢性肝炎患者の大部分を占める「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者での治療効果は十分とはいえず、C 型慢性肝炎の予後を考慮すると新たな治療法の開発は医療上急務である。なお、欧米では IFN/R 併用投与は 24 週間と 48 週間の両方の投与期間で検討され、Genotype 1 以外では同程度の効果であったのに対し、難治性の Genotype 1 では 24 週間投与に比し 48 週間投与の効果が上回ることが確認されている⁸⁾。

また、本邦における C 型慢性肝炎に対する IFN α -2b の用法は通常、週 6 回 2 週間投与後、週 3 回 22 週間投与 (筋肉内投与) であり、頻回投与に伴う通院、注射時の疼痛等の患者への負担は大きく、より利便性の高い治療法の確立が望まれている。

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (Peginterferon α -2b, 以下、

PEG-IFN- α -2b) は IFN- α -2b に平均分子量約 12,000 のメトキシポリエチレングリコール (PEG) を共有結合した修飾たん白質であり、
社の PEG 修飾技術を応用し、米国シェリング・プラウ社において開発された C 型慢性肝炎治療薬である。PEG-IFN- α -2b は IFN- α -2b を PEG で修飾して高分子化を図ることにより、主として腎からの排泄が抑制され生体内での保持時間が長くなることにより持続的な体内動態を示すことが期待でき、非 PEG 修飾型 IFN 製剤と比べ投与回数を減らすこと(週 1 回投与)が可能な薬剤として開発された。PEG-IFN- α -2b はその蛋白質部分である IFN- α -2b の構造及び抗ウイルス活性等の生物活性を保持しており、リバビリンとの併用により *in vitro* における抗ウイルス作用が相加的に増強された。血清中動態は IFN- α -2b と比較して明らかに持続的であること、リバビリンとの薬物動態学的相互作用は認められないことが示された。また、毒性試験の結果からは PEG-IFN- α -2b は IFN- α -2b と類似した結果を示し、リバビリンとの併用によっても新たな変化は認められなかった。このように、PEG-IFN- α -2b は IFN- α -2b と同種の生物活性を示す一方、持続的な体内動態を示したことから、米国シェリング・プラウ社では、治療に長期間を有する C 型慢性肝炎を対象として、欧米ではまず、PEG-IFN- α -2b の単独投与の開発に着手した。その後、IFN/R 併用投与により IFN- α -2b 単独投与に比し有意に優ることが確認されたことから⁸⁾、PEG-IFN- α -2b とリバビリンとの併用投与の開発にも着手した。その結果、PEG-IFN- α -2b 単独投与については IFN- α -2b 単独投与に対する優越性が確認され⁹⁾、米国では 2001 年 1 月に、欧州では 2000 年 5 月に承認され、2004 年 1 月現在、74 カ国で承認されている。また PEG-IFN- α -2b とリバビリンとの併用投与 (PEG/R 併用投与) については、IFN/R 併用投与に対する優越性が確認され¹⁰⁾、欧州では 2001 年 3 月に、米国では 2001 年 8 月に承認され、2004 年 1 月現在、68 カ国で承認されている。なお、2002 年に改訂された National Institute of Health (NIH) の C 型肝炎の治療指針⁵⁾では、現在、最も効果の期待できる治療法として、PEG 化 IFN 製剤とリバビリンの併用投与を推奨している。

1.5.2 本邦における開発の経緯

PEG-IFN- α -2b の本邦における開発の経緯を図 1.5-1 に示した。シェリング・プラウ株式会社は、米国シェリング・プラウ社において実施された非臨床及び臨床試験成績を検討した結果、
年 月に健常人を対象とした第 Ⅰ 相試験を開始し、
年 月に C 型慢性肝炎を対象としたリバビリンとの併用投与の開発を行うことを決定した。

1.5.2.1 非臨床試験

(1) 薬理試験

本邦で臨床試験が開始されるまでに、品質に関する試験として PEG-IFN- α -2b の抗ウイルス作用を検討する試験を実施し、PEG-IFN- α -2b は IFN- α -2b と同様に *in vitro* において抗ウイルス作用を示し、その比活性(蛋白質質量あたりの活性)は IFN- α -2b と比較して低値を示すことを確認した。

また、本邦での臨床試験開始後、効力を裏付ける試験については Ⅱ 型 IFN で既に明らかとなっている各種生物活性、及び作用機序として Ⅱ 型 IFN 受容体親和性、宿主免疫機能増強作用等について検討した。その結果、PEG-IFN- α -2b はその蛋白質部分である IFN- α -2b

の構造を保持していること、IFN- α -2bと同種の生物活性を保持していることが確認された。このことから、PEG-IFN- α -2bはIFN- α -2bと同様にC型慢性肝炎に対して単独又はリバビリンとの併用投与により効果を示すと考えられた。安全性薬理試験については、1997年に一般薬理試験（非GLP試験）を実施し、その後、2001年6月21日に安全性薬理試験ガイドライン（医薬審発第902号）が通知されたため、改めてコアバッテリー試験項目（中枢神経系、心血管系及び呼吸器系）についてGLPに準拠して検討し、また細胞増殖抑制作用について非GLP試験として検討した。その結果、下痢、体温上昇及び心拍数の変動が認められたが、いずれの作用もIFN- α -2bで既知の作用であり、PEG-IFN- α -2bに特異的な作用は認められなかった。

(2) 薬物動態試験

PEG-IFN- α -2bの非臨床薬物動態試験は1997年から2001年にかけて実施し、体内動態の線形性、絶対バイオアベイラビリティ、全身暴露の程度、反復投与時の蓄積性、全身組織への分布及び消失プロファイル、血清・尿中代謝物プロファイル及び尿・糞中排泄パターンについて検討した。使用した動物種は主として薬理試験及び毒性試験において選択されたラット及びカニクイザルとし、主要な投与経路は臨床試験において用いられた皮下投与とした。

PEG-IFN- α -2bの血清中濃度推移は、IFN- α -2bと比較して明らかに持続的であり、生体内におけるIFN- α -2b分子の保持時間の延長が確認された。また、本薬の体内動態には線形性が認められた。組織内分布パターンは、質的にはIFN- α -2bと同様であったが、経時的には明らかに持続的であった。これらの薬物動態プロファイルは、PEG修飾蛋白質の一般的な特徴と基本的に一致しており、また、臨床使用で期待される本剤の薬物動態学的な有用性を支持するものであった。ヒトでの血清中存在形態として、未変化体PEG-IFN- α -2b画分、遊離IFN- α -2b画分及び両薬物の中間分子量の画分のいずれにも抗体反応性薬物及び抗ウイルス活性の存在が認められた。主排泄経路はIFN- α -2bと同様に腎排泄であり、尿中には主として低分子量の代謝又は分解産物として排泄された。また、リバビリンとの併用投与による薬物動態学的相互作用は認められていない。

なお、PEG-IFN- α -2bはバイオテクノロジーを応用して産生された医薬品であるIFN- α -2bをPEG修飾した高分子薬物であることから、本薬の非臨床薬物動態試験については、主に低分子医薬品について適用される「非臨床薬物動態試験ガイドライン（平成10年6月26日医薬審発第496号）」に依らず、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（平成12年2月22日医薬審発第326号）」に準拠している。また、本薬は蛋白質をPEG修飾した薬物であること、PEG非修飾のIFN- α -2bは既承認の薬物でありその薬物動態は既に評価されていること、本薬は臨床においてリバビリンとの併用投与に限定して使用される薬物であることなどを踏まえ、低分子医薬品で通常実施される非臨床薬物動態試験項目の一部（血漿蛋白結合、胎盤・胎児移行性、乳汁移行性、推定代謝経路、*in vitro*での代謝、薬物代謝酵素誘導及び阻害、胆汁中排泄）についてはPEG-IFN- α -2bを用いた試験を実施していない。

(3) 毒性試験

本邦における PEG-IFN α -2b の第 I 相臨床試験については、 \quad 年 \quad 月から開始された。それまでに、単回投与試験、1 ヶ月間反復投与試験、TK 試験及び局所刺激性試験の各毒性試験を実施した。その結果、PEG-IFN α -2b 投与でみられた所見は IFN α -2b と同様であったため、臨床試験への移行は妥当と判断した。なお、第 I 相臨床試験中あるいはその後に、各種遺伝毒性試験を実施したが、いずれも問題は認められなかった。

その後、海外では C 型慢性肝炎患者に対して PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法がより有効であることが分かり、本邦でもリバビリンとの併用療法による第 \quad 相臨床試験が

\quad 年 \quad 月から開始された。それまでに、PEG-IFN α -2b とリバビリンとの併用投与による毒性が、1 ヶ月間反復投与試験、トキシコカインेटィクス (TK) 試験、1 ヶ月間反復投与による好中球機能試験で検討された。その結果、PEG-IFN α -2b とリバビリンを併用投与した際にみられた変化は、IFN α -2b とリバビリンの併用投与で報告されている所見と類似しており、新たな変化はみられなかった。その他、PEG-IFN α -2b の月経周期及び血中性ホルモンへの影響に関する試験を実施した。その結果、IFN α -2b と同様 PEG-IFN α -2b にも月経周期の延長、性ホルモン低下が認められ、流産の可能性が示唆された。また、リバビリンについては、胎児毒性及び催奇形性、乳汁移行性があり、精液中へのリバビリンの移行も否定できない。これらについてはリバビリンの承認審査において既に評価され、添付文書にも反映されている。したがって、PEG-IFN α -2b とリバビリンとの併用投与による第 \quad 相臨床試験は、妊婦又は授乳中の患者、パートナーが妊娠中の男性患者を除外して実施した。

その他 PEG の毒性を検討するために、単回投与試験、3 ヶ月間反復投与試験、遺伝毒性試験、胚・胎児発生に関する試験を実施した。加えて、PEG-IFN α -2b とリバビリンの単回併用投与による毒性試験を追加実施した。

上記の各種毒性試験については「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 326 号)、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(平成元年 9 月 11 日薬審 1 第 24 号)及び「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(昭和 57 年 3 月 31 日薬発第 313 号及び平成 9 年 3 月 26 日厚生省令第 21 号)に準拠している。また、それらの毒性試験の実施時期は「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」(平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号)に沿って実施した。

以上の毒性試験の結果、PEG-IFN α -2b は IFN α -2b と類似した結果を示し、リバビリンとの併用投与試験でも併用投与による新たな変化は認められなかった。

なお、PEG-IFN α -2b は IFN α -2b と類似した作用を示したこと、IFN α -2b については既に公表された多くの毒性試験の情報があること、PEG 単独投与の毒性試験では変化がみられなかったこと、及び PEG-IFN α -2b には種特異性や免疫原性があることなどの理由から、1 ヶ月間以上の反復投与試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験及び抗原性試験については実施しなかった。

1.5.2.2 臨床試験

(1) 第 \quad 相単回投与試験

本邦では \quad 年に溶液製剤を用いた健常成人男子を対象とした第 \quad 相単回投与試験

(C016*)を開始した。しかし、本試験実施中に、溶液製剤の長期保存試験で予想以上に分解物が生じることが判明したことから製剤の安定性に問題があると判断し、溶液製剤の開発を中止した。このため、 C016* については参考資料として添付した。その後、米国シェリング・プラウ社において安定性を改善した凍結乾燥製剤が開発され、本邦でも 1997 年より凍結乾燥製剤を用いた健常成人男子を対象として第 Ⅰ 相単回投与試験を実施した (C017*)。

1) 凍結乾燥製剤による第 Ⅰ 相単回投与試験 (C017*)

1997 年 1 月より凍結乾燥製剤を用いた健常成人男子を対象として、PEG-IFN α 2b の 0.5, 0.7, 1.0, 1.5 及び 2.0 μ g/kg、IFN α 2b の 3MIU 及び 6MIU の投与量で第 Ⅰ 相単回投与試験を実施した。

薬物動態では、PEG-IFN α 2b 皮下投与時の C_{max} 、 AUC_{0-t} は 0.5 ~ 2.0 μ g/kg の範囲で投与量に相関して増加した。また、PEG-IFN α 2b 投与時の T_{max} 及び $t_{1/2}$ は IFN α 2b 筋肉内投与時のそれぞれ 3 ~ 9 倍及び 5 ~ 8 倍大きな値を示し、PEG-IFN α 2b 投与後の全身循環血中への移行及び消失が緩徐であることが示唆された。また、 CL/F は IFN α 2b 投与時の約 1/10 であり、 MRT_{0-t} は IFN α 2b 投与時の 6 ~ 8 倍大きく、本薬の体内滞留性の増大が示唆された。このように PEG-IFN α 2b 皮下投与時の血清中薬物濃度は IFN α 2b 筋肉内投与時と比較して持続的に推移することが確認された。また、海外第 Ⅱ 相試験 (C018*) の成績ともよく近似していた。

安全性については、PEG-IFN α 2b 投与時には IFN α 2b 投与時とほぼ同様の副作用が認められ、PEG-IFN α 2b 投与時には IFN α 2b 投与時と同様に、安全性に注意することが必要と考えられた。以上から、安全性に注意すれば、次の段階で C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験を実施することは妥当と考えられた。

なお、第 Ⅰ 相単回投与試験の結果から、PEG-IFN α 2b 投与時には IFN α 2b と同様に多くの有害事象が発現した。さらにリバビリンは毒性試験において精子数の減少、精巣、精子の形態変化が認められており、遺伝子毒性試験で陽性が認められている。PEG-IFN α 2b については、今回の第 Ⅰ 相単回投与試験の結果から、その PK プロフィールは欧米人と同様であること、リバビリンについても同様の結果が得られていること、また、C 型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において PEG-IFN α 2b 単独及びリバビリンとの併用で 48 週間投与した際の安全性に関する成績が得られており、それぞれ IFN α 2b 単独及び IFN/R 併用投与と同様であることが確認されている。これらのことから、健康成人を対象として PEG-IFN α 2b 単独での反復投与試験、リバビリンとの併用による単回投与試験及び反復投与試験を実施することは安全性上問題があると考え、実施しなかった。

(2) リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験 (C033*)

1) 本邦における C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床開発計画

本邦では、PEG-IFN α -2b は単独投与による開発は行わず、より高い治療効果が期待できるリバビリンとの併用投与による開発を行うこととした。また、本邦において有用な C 型慢性肝炎治療薬の医療現場への早期提供が望まれる現状を勘案し、第 Ⅲ 相試験として検証試験を実施することとした。以下にその経緯を示す。

本邦での第 Ⅲ 相試験終了時点で海外では IFN/R 併用投与の IFN α -2b 単独投与に対する優越性が既に確認されており、また、PEG-IFN α -2b については PEG-IFN α -2b 単独投与及び PEG/R 併用投与の第 Ⅲ 相臨床試験 (C032* , C034*) を実施中の段階であった。すなわち、IFN α -2b 単独投与、IFN/R 併用投与の有効性に対し、PEG-IFN α -2b 単独投与及び PEG/R 併用投与がどの程度の有効性を示すのか、これらの位置付けは確定には至っていなかった。このような状況下、本邦では IFN/R 併用投与の臨床試験を開始した。その後、海外では実施中であった PEG-IFN α -2b 単独投与の成績ならびに PEG/R 併用投与の中間成績が得られ、PEG-IFN α -2b 単独投与よりも IFN/R 併用投与の方が有効性で上回り、さらに IFN/R 併用投与よりも PEG/R 併用投与の方が有効性で上回ることが予測された。したがって、本邦における開発計画としては、PEG-IFN α -2b 単独投与の開発を行わず PEG/R 併用投与の開発に着手することとした。PEG/R 併用投与の臨床試験を計画するにあたり、対照群には、未承認薬であったが当時既存の治療法 (IFN 単独投与) に比して有意に高い有効性を示すことが明らかとなっていた IFN/R 併用投与を設定した。

なお、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの用量については、それぞれ国内及び海外における第 Ⅲ 相試験の結果、日本人と欧米人の PK プロフィールが近似していたことから、PEG/R 併用投与の海外臨床試験及び IFN/R 併用投与の国内外の臨床試験成績から設定した。また、IFN α -2b については、本邦での承認用量であり IFN/R 併用投与の国内臨床試験で用いられた 600 万 IU を用いた。

また、対象については、本邦では Genotype 1 の患者が多くを占めており、このうち「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者では既存の治療法 (IFN 単独投与及び IFN/R 併用投与) での治療効果は低く、逆に患者割合の低い Genotype 2 の患者を含む「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者では比較的高い治療効果が得られていることから、今後、本邦の C 型慢性肝炎患者に占める「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者の占める割合はより大きくなると考えられた。従って、対象は本邦の C 型慢性肝炎患者の多くを占め、かつ既存の治療法で十分な効果の得られていない「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者として臨床試験をまず優先して実施することとした。このため、投与期間は IFN/R 併用投与の海外臨床試験成績⁸⁾で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者において 24 週間投与よりも高い HCV-RNA 持続陰性化率が得られている 48 週間投与とした。

なお、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (医薬品機構) との治験相談については、C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b の開発計画全体に関して 2 度 (年 月 日及び 年 月 日)、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験 (C033*) の実施計画について 1 度 (年 月 日) の計 3 度の治験相談を行っている。

2) 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした C033* の成績

本試験は 年 月より「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象として IFN/R 群を対照とし、多施設共同、オープンラベル、無作為化並行群間比較試験として実施した。投与期間は 48 週間であり、その後 24 週間の経過観察を行った。用法・用量については、PEG/R 群の PEG-IFN α -2b は 1.5 μ g/kg 週 1 回、48 週間皮下投与、IFN/R 群の IFN α -2b は 600 万 IU 2 週間週 6 回筋肉内投与 + 46 週間週 3 回筋肉内投与とし、両群ともリバビリンは 600mg-1,000mg を 48 週間経口投与（毎日）とした。

その結果、有効性については主要評価項目である HCV-RNA 持続陰性化率は、PEG/R 群及び IFN/R 群でそれぞれ 47.6% (121/254) 及び 44.8% (113/252) であった。FAS における HCV-RNA 持続陰性化率の群間 (PEG/R 群 - IFN/R 群) の差の 95% 両側信頼区間 (主解析) は -5.9% ~ 11.5% と下側同等性限界を信頼区間の下限が上回ったことから、IFN/R 群に対する PEG/R 群の非劣性が検証された。さらに両群の HCV-RNA 持続陰性化率は、現在、本邦での標準的治療法である IFN/R の 24 週間併用投与での成績 (17 ~ 20%) に比して明らかに高い成績であった。

安全性については、既に IFN/R 併用投与で高頻度に発現することが知られている有害事象は、PEG/R 群でも同様に高頻度に発現していた。また、対照群である IFN/R の 48 週間投与との比較では、投与部位に関連する有害事象の発現率が群間で大きく異なっていたが、ほとんどの被験者では投与継続が可能であった。なお、重篤な有害事象の発現頻度には両群間に差はなかった。

また、血球系の臨床検査値異常 (ヘモグロビン減少、好中球数減少及び血小板減少) については、両群ともに高頻度に発現しており、平均値の推移では PEG/R 群で低く推移したが、この推移の違いは高度の異常が認められた被験者が PEG/R 群で増加していたのではなく、軽度ないし中等度の異常を認めた被験者の増加が影響しているものと考えられた。ヘモグロビン減少、好中球数減少及び血小板減少に対してその程度に応じて治療薬の減量・投与中止基準を定めており、減量後これらの臨床検査値は回復傾向を示し、投与中止に至る被験者は少なかったことから、本基準を遵守する限りにおいては、これら血球系の臨床検査値異常については、IFN/R 群と同程度の安全性を確保できると考えられた。

また、今回、投与期間を本邦での標準的治療法である IFN/R の 24 週間併用投与よりも長い 48 週間投与として実施したが、有害事象の発現時期及び治療薬の処置 (減量、休薬及び投与中止) の時期はほとんどが投与 24 週以内であり、投与期間の延長により遅発性あるいは投与後期に発現率が高くなる有害事象は認められなかった。

また、今回、65 歳以上の高齢者では非高齢者と比較して有害事象発現率及び治療薬の処置 (減量、休薬、投与中止) 率が高い傾向が認められた。このことから高齢者については PEG/R 群、IFN/R 群ともに慎重投与が必要であると考えた。

以上より、PEG/R 併用投与における安全性は IFN/R 併用投与と比較して注射部位の関連の有害事象の発現傾向が大きく異なること、また、48 週間投与時には高齢者では慎重投与が必要であることなど、現行の IFN/R の 24 週間併用投与と異なる安全性プロファイルを示す点も認められたが、IFN/R 併用投与と同様の十分な観察及び臨床検査の実施により投与を実施することが可能と考えられた。

(3) 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした薬物動態試験 (C019*)

PEG-IFN α -2b とリバビリンを長期間にわたり反復併用投与した際の薬物動態を検討するために、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象として、PEG-IFN α -2b の 1.5 μ g/kg の 1 週間 1 回投与をリバビリン (400 mg の 1 日 2 回投与) との併用により 48 週間反復投与した薬物動態試験を実施した。また、この試験は、国内第 Ⅲ 相臨床試験を実施するにあたり、海外の PEG/R 併用投与の臨床試験成績及び国内外の IFN/R 併用投与の臨床試験成績を参考とし PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの用量を設定しているため、用量設定根拠の妥当性について薬物動態の側面から検討する目的も併せて実施した。

その結果、PEG-IFN α -2b については、血清中 PEG-IFN α -2b 濃度のトラフ値の推移から、投与 8 週目ではほぼ定常状態に到達したものと考えられた。投与 48 週目における薬物動態パラメータについて初回投与時 (投与 1 週目) と比較したところ、 $t_{1/2}$ がわずかに延長していたが、 t_{max} 及び CL/F には明らかな変化は認められず、 C_{max} 、 $C_{168\text{ hr}}$ 及び $AUC_{0-168\text{ hr}}$ に基づいて算出した累積係数 (R) はそれぞれ 0.917、2.11 及び 1.12 であった。海外臨床試験との比較では、初回投与及び最終投与ともに、日本人と外国人の C_{max} 及び $AUC_{0-168\text{ hr}}$ は、約 1.5 μ g/kg 附近の用量での比較においてほぼ近似した範囲内の値を示し、また、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL/F 及び累積係数 (R) についても日本人と外国人でほぼ同程度の値であった。以上のことから、PEG-IFN α -2b をリバビリンとの併用により C 型慢性肝炎患者に反復皮下投与した際の薬物動態について、明らかな人種差はないものと考えられた。

また、リバビリンについては、血清中リバビリン濃度のトラフ値は、投与開始後 8 週以降上昇を認めず、この時点までに定常状態に到達したものと推察された。投与 48 週目における薬物動態パラメータについて初回投与時 (1 日目) と比較したところ、 t_{max} には明らかな変化は認められなかったが、 C_{max} 及び AUC の顕著な上昇、 $t_{1/2}$ の延長 (約 10 倍) 及び CL/F の低下 (約 1/3) が認められた。 C_{max} 、 $C_{12\text{ hr}}$ 及び $AUC_{0-12\text{ hr}}$ に基づいて算出した定常状態の累積係数はそれぞれ 6.53、12.2 及び 9.42 であった。また、リバビリンと IFN α -2b の併用による反復投与薬物動態試験の成績との比較から、リバビリンの薬物動態については併用薬が PEG-IFN α -2b 又は IFN α -2b のいずれの場合であっても同様であることが確認された。

(4) 含量の異なる製剤間での生物学的同等性試験 (C001* , C002*)

PEG-IFN α -2b の臨床使用で推奨される用法・用量は、リバビリンとの併用により PEG-IFN α -2b の 1.5 (1.25 ~ 1.875) μ g/kg を週 1 回 48 週間反復皮下投与することと設定した。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、用量を半量 (平均 0.75 μ g/kg) に減量することとした。すなわち、PEG-IFN α -2b による治療開始時の用量が各患者の体重によって変動し、かつ、副作用の発現の程度に応じてその半量を投与する場合があり、その際の絶対投与量は患者の体重を 30 ~ 100 kg とした場合に 22.5 ~ 150 μ g の範囲で変動する。このため、すべての体重範囲の患者に対して、減量する場合も含めて適切な含量の製剤が使用できるように、第 Ⅲ 相試験で用いた 150 μ g 製剤に加えて 50 及び 100 μ g 製剤の 2 種類の製剤が必要であると判断した。これら 50、100 及び 150 μ g を含有する 3 種類の製剤は、添加物の含有量は同じであるが、有効成分である PEG-IFN

-2b の含有量が異なる製剤であるため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発 786 号）を参考に、「150 μ g 製剤と 100 μ g 製剤の生物学的同等性試験」（C001*）及び「100 μ g 製剤と 50 μ g 製剤の生物学的同等性試験」（C002*）の 2 試験を実施した。これらの生物学的同等性試験では、いずれも健康成人男性（20 名）を対象として 2×2 ラテン方格クロスオーバー法によって 2 製剤間のバイオアベイラビリティを比較した。薬剤の用量は「150 μ g 製剤と 100 μ g 製剤との生物学的同等性試験」及び「100 μ g 製剤と 50 μ g 製剤との生物学的同等性試験」においてそれぞれ 60 μ g/body 及び 50 μ g/body の一定量とし、いずれも単回皮下投与した。

その結果、両試験ともに同等性評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-t} の母平均の比の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）を満たしており、また、参考パラメータの t_{max} , AUC_{0-} , MRT_{0-t} , VRT_{0-t} 及び kel についても両製剤間に有意差は認められなかった。したがって、PEG-IFN α -2b の 150 μ g 製剤と 100 μ g 製剤ならびに 100 μ g 製剤と 50 μ g 製剤の生物学的同等性が検証され、PEG-IFN α -2b による C 型慢性肝炎の治療において、患者の体重の違いや減量を行う場合などに 50, 100 及び 150 μ g の 3 種の含量製剤から最適な製剤を選択して使用することが可能であると判断した。

(5) 現在実施中の国内臨床試験

図 1.5-1 PEG-IFN 2b の本邦における開発の経緯 (1 of 2)

図 1.5-1 PEG-IFN α -2b の本邦における開発の経緯 (2 of 2)

1.5.3 今回承認申請を行う製剤

今回、承認申請を行う PEG-IFN- α 2b の製剤は、バイアル製剤として 50 μ g、100 μ g 及び 150 μ g をそれぞれ含有する 3 製剤である。含量が異なる 3 製剤を承認申請するのは、(1) PEG-IFN- α 2b の臨床推奨用量が 1.5 μ g/kg であり患者の体重によって投与液量が異なること、(2) 有害事象の発現、特に好中球数減少及び血小板数減少により投与量を半量に減量する場合があることから、(1)に対応するため 100 μ g 及び 150 μ g 製剤、(2)に対応するため 50 μ g 及び 100 μ g 製剤を用いることにより、患者の体重に応じて適切な含量の製剤を使用するためである。

1.5.4 特徴及び有用性

- (1) 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者に対して HCV-RNA 持続陰性化率を示す

本邦の C 型慢性肝炎患者の大部分を占め、既存の治療法で十分な効果の得られていない「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者での HCV-RNA 持続陰性化率は、PEG/R の 48 週間併用投与及び IFN/R の 48 週間併用投与でそれぞれ 47.6% (121/254) 及び 44.8% (113/252) であり、両群の成績は本邦における標準的治療法である IFN/R の 24 週間併用投与での成績 (17~20%)⁶⁾と比較しても極めて高い成績を示した。

- (2) 投与前の HCV-RNA 量に関わらず優れた HCV-RNA 持続陰性化率を示す

本邦では「Genotype 1 かつ高ウイルス量」を難治性としており、高ウイルス量とは RT-PCR 法(アンプリコア HCV モニター)で投与開始前の HCV-RNA 量が 100KIU/mL 以上を指す。Genotype 1 の患者のうち特に 500KIU/mL 以上または 850KIU/mL 以上では HCV-RNA 持続陰性化率が低下することが明らかとなっており、IFN/R の 24 週間投与では 500KIU/mL 以上で 19.1% (9/47)、850KIU/mL 以上で 16.5% (14/85)⁶⁾であり、最近承認された PEG-IFN- α 2a 180 μ g の週 1 回 48 週間単独投与では、500KIU/mL 以上では 0% (0/37)¹¹⁾であった。

PEG/R の 48 週間併用投与及び IFN/R の 48 週間併用投与の HCV-RNA 量別 HCV-RNA 持続陰性化率は、表 1.5-1 に示すとおりいずれの HCV-RNA 量の区分でも高い成績を示し、既存の治療法と比較して明らかに優れた成績であった。

表 1.5-1 HCV-RNA 量別 HCV-RNA 持続陰性化率

項目/投与群		HCV-RNA持続陰性化率			
		PEG/R併用 (48週間) ^{*1}	IFN/R併用 (48週間) ^{*2}	IFN/R併用 (24週間) ^{*3}	PEG-IFN α -2a 180 μ g単独 (48週間) ^{*4}
症例数		254	252	175	71
投与開始前の HCV-RNA 量 (RT-PCR 法： KIU/mL)	100 以上 300 未満	59.1% (13/22)	56.3% (9/16)	25.6% (11/43)	47.1% (8/17)
	300 以上 500 未満	51.6% (16/31)	39.5% (15/38)		17.6% (3/17)
	500 以上 850 未満	38.0% (27/71)	32.4% (22/68)	19.1% (9/47)	0.0% (0/21)
	850 以上	50.0% (65/130)	51.5% (67/130)	16.5% (14/85)	0.0% (0/16)

*1：PEG/R 併用（48 週間）：PEG-IFN α -2b 1.5 μ g 週 1 回皮下投与 + リバビリン 600-1,000mg 連日経口投与 × 48 週間

*2：IFN α -2b 600 万 IU 週 6 回 2 週間筋肉内投与後，週 3 回 46 週間筋肉内投与 + リバビリン 600-1,000mg 連日経口投与 × 48 週間

*3：IFN α -2b 600 又は 1,000 万 IU 週 6 回 2 週間筋肉内投与後，週 3 回 22 週間筋肉内投与 + リバビリン 600 又は 800mg 連日経口投与 × 24 週間

*4：PEG-IFN α -2a 180 μ g 週 1 回 48 週間単独皮下投与

(3) 週 1 回皮下投与のため，従来の IFN 製剤と比較して患者の負担が軽減される

本邦における C 型慢性肝炎に対する IFN α -2b の用法は，24 週間投与の場合，通常，週 6 回 2 週間投与後，週 3 回 22 週間投与（筋肉内投与）であり，頻回投与に伴う通院，注射時の疼痛等の患者への負担は大きい。

PEG-IFN α -2b は IFN α -2b に平均分子量約 12,000 のメトキシポリエチレングリコール（PEG）が共有結合した修飾たん白質であり，持続的な体内動態を示すことが明らかとなっており，週 1 回皮下投与による患者のコンプライアンスの向上が期待できる。

(4) PEG-IFN α -2b は添加物としてヒト血清アルブミン等のヒト・動物由来原料を使用していないため，既存の IFN 製剤と比べ未知のウイルス等による感染のリスクが軽減されている

現在，本邦で使用されている IFN α -2b を含む IFN 製剤の多くはヒト血清アルブミンを添加物として用いていることから，生物由来製品として指定されている。PEG-IFN α -2b は添加物としてヒト血清アルブミン等のヒト・動物由来原料を使用していないため，既存の IFN 製剤と比べ未知のウイルス等による感染のリスクが軽減されている。

1.5.5 参考文献

- 1) 市田 文弘, 小俣 政男, 辻 孝夫, 市田 隆文, 井上 恭一, 上村 朝輝, 他. 慢性肝炎の組織診断基準 - 新犬山分類 - .第 19 回犬山シンポジウム記録, 中外医学社, 1996: 183-188
- 2) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al. Interferon Therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med 1999; 131: 174-181
- 3) 肝がん白書 平成 11 年度: 社団法人 日本肝臓学会; 1999
- 4) Okamoto H, Mishiro S. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus. Intervirology 1994, 37: 68-76
- 5) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. Hepatology 2002, 36(5) Suppl 1: S3-20
- 6) 飯野 四郎, 松嶋 喬, 熊田 博光, 清澤 研道, 各務 伸一, 溝上 雅史, 他. Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン 2b と SCH 18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン 2b 単独投与との比較 - 二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討 - . 臨床医薬 2002; 18(4): 565-591
- 7) 豊田 成司, 妻神 重彦, 安田 清美, 泉 並木, 太田 裕彦, 佐藤 譲, 他. インターフェロン無効または再燃した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン 2b と SCH 18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン 2b 単独投与との比較 - 二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討 - . 臨床医薬 2002; 18(4): 539-563
- 8) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-1432
- 9) Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. Randomized, Double-Blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001, 34: 395-403
- 10) Manns MP, Mchutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001, 358: 958-965
- 11) 堺 隆弘, 小俣 政男, 飯野 四郎, 清澤 研道, 林 紀夫, 奥野 忠雄. Ro25-8310 (ペグインターフェロン アルファ-2a) の C 型慢性肝炎に対する第 Ⅲ 相臨床試験. 医学と薬学 2003; 50: 655-672