

審査報告書

平成 17 年 11 月 7 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]	ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
[一 般 名]	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申 請 者]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 16 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]	1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 74 μ g、148 μ g または 222 μ g を含有する凍結乾燥注射用製剤
[申請区分]	1-(4) 新効能医薬品
[特記事項]	優先審査品目
[審査担当部]	新薬審査第三部
[販 売 名]	レベトールカプセル 200mg
[一 般 名]	リバビリン
[申 請 者]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 16 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]	1 カプセル中にリバビリン 200mg を含有する経口剤
[申請区分]	1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品
[特記事項]	優先審査品目
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 11 月 7 日

[販 売 名] ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
[一 般 名] ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申 請 者] シェリング・ブラウ株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 11 月 16 日
[特記事項] 優先審査品目

[販 売 名] レベトールカプセル 200mg
[一 般 名] リバビリン
[申 請 者] シェリング・ブラウ株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 11 月 16 日
[特記事項] 優先審査品目

[審査結果]

提出された資料から、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎 (インターフェロン未治療かつ低ウイルス量例を除く) に対する本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、投与期間 (24 週間) 終了後 24 週時点の C 型肝炎ウイルス (HCV) -RNA 陰性化率を主要評価項目とした国内第 相試験において、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリン併用群 (以下、PEG-IFN/R 群) のインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリン併用群 (以下、IFN/R 群) に対する非劣性が確認された。

安全性については、IFN/R 群と大きな差が認められず、特に問題となる有害事象は認められなかった。

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、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後
再燃した患者

リバビリン

インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b
(遺伝子組換え)との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の
改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後
再燃した患者

【用法・用量】

ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として 1 回 1.5 μ g/kg
を週 1 回皮下投与する。

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。

リバビリン

インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b
(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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60kg を超え 80kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

審査報告(1)

平成 17 年 10 月 26 日

・申請品目

- [販 売 名] ペグイントロン皮下注用 50µg/0.5mL 用、同 100µg/0.5mL 用、同 150µg/0.5mL 用
- [一 般 名] ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
- [申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 11 月 16 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
- [剤型・含量] 1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 74µg、148µg または 222µg を含有する凍結乾燥注射用製剤
- [申請時効能・効果] リバピリンとの併用による次の 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 I (ジェノタイプ I (1a) または II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者~~
(今回、二重取消し線部分を削除)
- [申請時用法・用量] リバピリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.5µg/kg を週 1 回皮下投与する。
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。
- [特 記 事 項] 優先審査
- [販 売 名] レベトールカプセル 200mg
- [一 般 名] リバピリン
- [申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 11 月 16 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
- [剤型・含量] 1 カプセル中にリバピリン 200mg を含有する経口剤
- [申請時効能・効果] ~~・インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善~~
(1) ~~血中 HCV RNA 量が高値の患者~~
(2) ~~インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者~~
2. ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による次の 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 I (ジェノタイプ I (1a)) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者~~
(今回、二重取消し線部分を削除、下線部分を追加)

[申請時用法・用量] インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (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。

		患者の体重	リバビリンの投与量		
			1日の投与量	朝食後	夕食後
セログループ1 (ジェノタイプ (1a) 又は (1b)) で血中 HCV RNA 量が 高値の患者	体重	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
上記以外の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超える	800mg	400mg	400mg

(今回、二重取消し線部分を削除、表部分(下線部分)を追加)

[特記事項] 優先審査

(機構注 : 申請時には、イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000 の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請も併せてなされたが、審査の過程で、イントロン A 注射用の申請は取下げられた。)

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)(以下、PEG-IFN -2b 又は PEG-IFN) は、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)(以下、IFN -2b 又は IFN) 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(以下、PEG)を共有結合した修飾タンパク質であり、米国■■■■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ものである。IFN -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が可能な薬剤として開発された。

リバビリンは、1972 年に Witkowski らによって合成されたプリンヌクレオシド類似体であり、*in vitro* 及び *in vivo* において 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ことが報告されたことから、欧米諸国では各種ウイルス感染症の治療薬として開発が進められ、米国をはじめ欧州主要国で承認されている。

C 型慢性肝炎は C 型肝炎ウイルス(以下、HCV)の感染により引き起こされる慢性肝疾患である。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。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%を占め、残りの大半を本邦では

Genotype 2、米国では Genotype 2 及び 3 が占めている。

PEG-IFN -2b とリバビリンの併用療法について、本邦では難治性の「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎に対する効能・効果で 2004 年 10 月 22 日に承認されており、欧州では 2001 年 3 月、米国では 2001 年 8 月に C 型慢性肝炎を適応症として承認され、2005 年 10 月現在 68 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

申請当初、レベトールカプセル 200mg の別紙規格リバビリンについて、残留溶媒の規格及び試験方法の変更が申請内容に含まれていたが、肝炎対策に基づく効能追加に係る申請が優先審査に指定されたことに伴い、申請者より肝炎対策とは直接関係ない当該申請部分については取下げ、別途申請することとされたことから、今回、新たに審査すべき資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された臨床試験成績の概略 >

本申請にあたり、国内臨床試験として、国内第 相臨床試験 (C001*) が評価資料として提出された。また、参考資料として、国内第 相臨床試験 (C002*) 及び海外臨床試験 (C003* 、 C004* 、 C005* 、 C006* 、 C007*) の計 6 試験が提出された。

1) 国内第 相臨床試験 (試験番号： C001* < 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日 >)

「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外[#]の C 型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFN -2b + リバビリン併用投与 (以下、PEG-IFN/R) における有効性及び安全性を IFN -2b + リバビリン併用投与 (以下、IFN/R) と比較検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された。

本試験の用法・用量は、PEG-IFN/R 群では PEG-IFN -2b を 1.5µg/kg、週 1 回 24 週間の皮下投与、IFN/R 群では IFN -2b を 6MIU 週 6 回、2 週間、その後週 3 回、22 週間の筋肉内投与とされ、両群にリバビリンを 1 日 600 ~ 1000mg/2 回 (体重 60kg 未満は 600mg、体重 60 ~ 80kg は 800mg、体重 80kg 以上は 1000mg) の経口投与とされた。試験期間は投与期間 24 週間、経過観察期間は 24 週間とされた。

本試験に登録され無作為化された症例数は、127 例 (PEG-IFN/R 群 64 例、IFN/R 群 63 例) であり、投与開始前の中止及び GCP 逸脱により 3 例を除く 124 例 (PEG-IFN/R 群 63 例、IFN/R 群 61 例) が安全性解析対象及び FAS (Full Analysis Set) 解析対象集団とされた。また、併用禁止薬の使用、投与量不足、選択・除外・減量・休薬・中止基準逸脱等 27 例を除く 100 例 (PEG-IFN/R 群 49 例、IFN/R 群 51 例) が PPS (Per Protocol Set) 解析対象集団とされた。なお、24 週間の投与期間を終了した症例は PEG-IFN/R 群 49 例、IFN/R 群 50 例であり、治験薬の減量、休薬及

[#] : Genotype1 (1a, 1b) かつ血中 HCV-RNA 量 (アンプリコア・モニター法 < RT-PCR >) 100KIU/mL 未満、及び Genotype2 (2a, 2b)

*新薬承認情報提供時に置き換え

び投与中止（有害事象以外による投与中止を含む）は、PEG-IFN/R 群 58.7%（37/63 例）、IFN/R 群 60.1%（37/61 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS 解析対象集団における投与終了後 24 週時点の HCV-RNA 陰性化率は、PEG-IFN/R 群 87.3%（55/63 例）、IFN/R 群 77.0%（47/61 例）であり、群間の差（PEG-IFN/R 群 - IFN/R 群）の 95%信頼区間は [- 3.1%, 23.6%] と、下限値が事前に設定した - 15%を上回ったことから、PEG-IFN/R 群の IFN/R 群に対する非劣性が検証された。なお、主解析に対する感度分析として PPS、ARS（無作為化されたすべての被験者）を解析対象集団とした場合及び FAS を解析対象集団としてインターフェロン治療歴を共変量としたロジスティック回帰分析についても主解析と同様の結果であった。

また、FAS 解析集団における投与 24 週時、投与終了時及び投与終了後 12 週時における HCV-RNA 陰性化率は、PEG-IFN/R 群でそれぞれ 100%（48/48 例）、100%（59/59 例）及び 90.2%（55/61 例）であり、IFN/R 群で 100%（51/51 例）、100%（56/56 例）及び 87.5%（49/56 例）であった。

また、インターフェロン治療歴及び投与開始前の HCV-RNA 量別の HCV-RNA 陰性化率は以下の通りであり、各区分の症例数は少ないものの、インターフェロン既治療症例においてもインターフェロン未治療症例に比べ HCV-RNA 陰性化率が大きく低下するような傾向は認められなかった。

投与終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化率（FAS 解析集団）

	PEG-IFN/R 群		IFN/R 群		
	高ウイルス量	低ウイルス量	高ウイルス量	低ウイルス量	
全被験者	87.3%(55/63)		77.0% (47/61)		
	88.4%(38/43)	85.0%(17/20)	72.9%(35/48)	92.3%(12/13)	
Genotype1					80.0%(4/ 5)
					75.0%(3/ 4)
					75.0%(3/ 4)
IFN 未治療				75.0%(3/ 4)	
IFN 既治療		100.0%(1/ 1)		- (0/ 0)	
Genotype2	87.9%(51/58)		76.8%(43/56)		
IFN 未治療	90.3%(28/31)	85.7%(12/14)	77.8%(28/36)	100.0%(7/ 7)	
IFN 既治療	83.3%(10/12)	100.0%(1/ 1)	58.3%(7/12)	100.0%(1/ 1)	
混合型	- (0/ 0)		100.0%(1/ 1)		
IFN 未治療	- (0/ 0)	- (0/ 0)	- (0/ 0)	100.0%(1/ 1)	
IFN 既治療	- (0/ 0)	- (0/ 0)	- (0/ 0)	- (0/ 0)	

注) 混合型：Genotype1b + 2a

安全性については、PEG-IFN/R 群及び IFN/R 群のいずれの群も全症例に有害事象が認められた。PEG-IFN/R 群における発現率が 20%以上であった有害事象及び臨床検査値異常は以下の通りであった。

重篤な有害事象は、PEG-IFN/R 群で 12.7%（8/63 例、10 件）、IFN/R 群で 13.1%（8/61 例、

14件)に認められた。死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象のうち2件以上認められたものはなかった。

PEG-IFN/R 群における発現率が20%以上であった有害事象及び臨床検査値異常

	有害事象			臨床検査値異常	
	PEG-IFN/R (n=63)	IFN/R (n=61)		PEG-IFN/R (n=63)	IFN/R (n=61)
発熱	93.7%(59)	100%(61)	リンパ球数減少	96.8%(61)	93.4%(57)
倦怠感	92.1%(58)	98.4%(60)	白血球数減少	92.1%(58)	80.3%(49)
頭痛	82.5%(52)	96.7%(59)	好中球数減少	81.0%(51)	85.2%(52)
関節痛	74.6%(47)	78.7%(48)	ヘグロビン減少	77.8%(49)	72.1%(44)
食欲不振	73.0%(46)	85.2%(52)	赤血球数減少	74.6%(47)	62.3%(38)
脱毛症	71.4%(45)	75.4%(46)	ヘマトクリット値減少	73.0%(46)	63.9%(39)
不眠症	63.5%(40)	72.1%(44)	網状赤血球百分率増加	63.5%(40)	68.9%(42)
筋痛	61.9%(39)	68.9%(42)	抱合ビリルビン増加	42.9%(27)	26.2%(16)
悪心	38.1%(24)	54.1%(33)	血小板数減少	39.7%(25)	41.0%(25)
悪寒	36.5%(23)	52.5%(32)	リンパ球数増加	33.3%(21)	49.2%(30)
咽頭炎	36.5%(23)	50.8%(31)	血中ビリルビン増加	28.6%(18)	19.7%(12)
浮動性めまい	34.9%(22)	29.5%(18)	好塩基球数増加	27.0%(17)	31.1%(19)
発疹	33.3%(21)	54.1%(33)	好中球数増加	23.8%(15)	31.1%(19)
腹痛	33.3%(21)	32.8%(20)	好酸球数増加	22.2%(14)	11.5%(7)
背部痛	30.2%(19)	24.6%(15)	網状赤血球百分率減少	20.6%(13)	24.6%(15)
注射部紅斑	25.4%(16)	1.6%(1)			
注射部掻痒感	25.4%(16)	0%(0)			
呼吸困難	20.6%(13)	27.9%(17)			

< 機構における審査の概略 >

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

1) PEG-IFN/R と IFN/R の臨床的位置づけについて

機構は、PEG-IFN/R と IFN/R の臨床現場における使い分けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性の面では、両者の臨床現場における位置付けは同等と考えられるが、PEG-IFN/R 群で得られた HCV-RNA 持続陰性化率 87.3% (55/63 例) が既存の治療方法である IFN/R 群で得られた持続陰性化率 77.0% (47/61 例) に比して高い成績であったこと、また HCV-RNA 持続陰性化率は投与期間と関連しており、コンプライアンス向上が有効性を保つ上でも重要と考えられることから、PEG-IFN/R が患者の利便性で優れることも含め、有効性の面では PEG-IFN/R が優先的に使用されるものと考えられる。

9名の肝炎専門医の意見を聞いたところ、PEG-IFN/R 併用投与と IFN/R 併用投与のいずれを優先して使用するかの選択に際しては、週3回の通院が困難である患者、以前 IFN-2b で副作用が強かった患者及び血球減少のリスクの低い非高齢者等に対しては PEG-IFN/R を優先的に使用し、うつ病など長時間インターフェロンに暴露されることによる有害事象が懸念される患者、PEG-IFN-2b の治療歴があり副作用の既往がある患者及び投与前の白血球や血小板が少ない高齢者は IFN/R を優先的に使用するケースが多く、Genotype、ウイルス量の違い、又は有効性の面からの使い分けは行われていないと考えられる。

また、治療途中において、PEG-IFN-2b から IFN-2b へ切り替えるケースとしては、高度の血球減少が認められた場合や抑うつ症状、注射部位反応が持続する場合があります。一方、IFN-2b から PEG-IFN-2b へ切り替えるケースとしては、頻回投与が困難となった場合や筋肉痛の発現により筋肉内投与が困難となった場合などが考えられる。

機構は以上を了承した。

2) 効能・効果について

(1) 「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者へのリバビリン併用投与の妥当性について

本申請は、PEG-IFN/R について、IFN/R が有する C 型慢性肝炎の効能と同様の効能を取得すること、及び「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者に対する IFN/R 及び PEG-IFN/R の効能を取得することを意図したものであった。

については既承認の IFN/R 療法に対する非劣性を検証することにより、申請効能の妥当性を主張しているが、については既承認の IFN-2b 単独療法に対するリバビリン併用による上乗せ効果が示されておらず、単に IFN/R 治療群及び PEG-IFN/R 治療群を比較しているだけとなっていることから、機構は、「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者に対するリバビリン併用療法である IFN/R 及び PEG-IFN/R 療法の効能を主張する科学的妥当性について、IFN-2b 単独療法による治療効果と臨床現場における標準的な治療方法も考慮に入れて、考察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。国内において「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者におけるリバビリン併用による上乗せ効果について直接的に比較した臨床試験は実施しておらず、上乗せ効果は明らかではない。海外においては IFN/R 群と IFN-2b 単独群を直接比較する臨床試験が実施され、リバビリンの上乗せ効果が確認されているが、IFN-2b の投与量が 3MIU と本邦での用量の 1/2 以下であり、国内での IFN-2b 単独投与の成績に比して大きく低下していることから、海外の臨床試験成績から本邦における IFN-2b 単独投与に対するリバビリンの上乗せ効果を推定することは困難であった。

一方、国内第 Ⅲ 相試験 (C001*) の IFN/R 群の成績を IFN-2b 単独投与の市販後データを含む国内成績と比較したところ、リバビリンの併用により全体で 5~20% 程度高い HCV-RNA 持続陰性化率が期待されるものの、IFN-2b 単独での承認用量が IFN/R よりも高用量の 6~10MIU であることにより、単独療法においても 70% 程度の HCV-RNA 陰性化率が得られていた。また、厚生労働省研究班の治療ガイドライン及び日本肝臓学会の治療ガイドラインでは「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者に対してはインターフェロン単独投与が推奨されている。以上を踏まえると、リバビリン併用による新たな有害事象の発現あるいは高度

化するリスクを勘案し、「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者に対しては、まずインターフェロン単独投与による治療を行うことが適当であると考え。このため、IFN-2bの申請を取下げるとともに、PEG-IFN/Rの申請効能のうち当該部分を削除する。

機構は、「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者において、現状のIFN-2b単独投与により良好な治療効果が認められていること及びIFN-2b単独投与で無効又は再燃した場合にはリバビリンとの併用療法が実施されることから、有効性及び安全性において明確なりバビリンの上乗せ効果が確認できない状態で「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者に対してIFN/R及びPEG-IFN/Rを認める科学的妥当性はないと考え、回答を了承した。

なお、回答に基づく申請効能の取下げにより、本申請におけるPEG-IFN-2bの申請効能は、PEG-IFN/R療法の範囲を既承認のIFN/R療法の効能範囲まで拡大する申請に限定され、概ね以下ようになったと解するが、効能・効果の具体的な表記については、専門協議を踏まえて最終的に決定することとしたい。

PEG-IFN-2b

[効能・効果]

リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1) 血中HCV RNA量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

リバビリン

[効能・効果]

インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1) 血中HCV RNA量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

(2) 対象患者を一括して「Genotype1かつ高ウイルス量」以外の患者として扱う妥当性について

申請者は、本申請において、PEG-IFN/Rの効能として既に認可されている「Genotype1かつ高ウイルス量」以外のC型慢性肝炎患者について、Genotype2及び3の患者並びに「Genotype1かつ低ウイルス量」の患者を「Genotype1かつ高ウイルス量」以外の患者として一括して取り纏め、IFN/Rと有効性及び安全性の比較を行っているが、国内第Ⅲ相試験（C001*）においてGenotype及びウイルス量の別によってHCV-RNA持続陰性化率は異なっていた。したがって、本来であれば、個々の細分化されたGenotype及びウイルス量別の群間で比較されるべきものと考えられる。しかしながら、実際には、Genotype及びウイルス量別の区別の患者がPEG-IFN/R群とIFN/R群で同数程度に含まれていないこと、Genotype3の患者については、PEG-IFN/R群及びIFN/R群のいずれにも含まれていないこと、さらにPEG-IFN/R群にインターフェロン無効例が含まれていないことなど、Genotype及びウイルス量別に分類した場合に両群

を比較評価するには問題があるものと考えられる。以上を踏まえ、機構は、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者として1つの患者集団に取り纏めてIFN/R 群及びPEG-IFN/R 群として比較する妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

HCV-RNA 持続陰性化率の相違について

IFN -2b 単独投与による HCV-RNA 持続陰性化率は、「Genotype1 かつ高ウイルス量」でインターフェロン未治療の患者では7%¹⁾、「Genotype1b かつ高ウイルス量」でインターフェロン既治療の患者では4%²⁾と、ともに低いのにに対し、「Genotype1 かつ低ウイルス量」、「Genotype2 かつ高ウイルス量」あるいは「Genotype2 かつ低ウイルス量」でインターフェロン未治療の患者では、それぞれ39%、39%、64%¹⁾ また、「Genotype1b かつ低ウイルス量」、「Genotype1b 以外かつ高ウイルス量」あるいは「Genotype1b かつ低ウイルス量」でインターフェロン既治療の患者では、それぞれ41%、41%、69%²⁾といずれも良好な有効率が得られている。

また、IFN/R についても、「Genotype1b かつ高ウイルス量」の患者においては HCV-RNA 持続陰性化率が低い(インターフェロン未治療例24%、インターフェロン既治療例20%)²⁾のに対し、「Genotype1b かつ低ウイルス量」、「Genotype1b 以外かつ高ウイルス量」及び「Genotype1b 以外かつ低ウイルス量」の患者においては、IFN -2b 単独投与時と同様に、インターフェロン未治療例(60%、88%、-) ²⁾及びインターフェロン既治療例(50%、65%、100%) ²⁾ともに良好な有効率となっている。

さらに、海外臨床試験でのPEG-IFN/R の併用投与についても、インターフェロン未治療例のみの検討ではあるものの、同様の傾向が認められていること、また、本邦ではGenotype1 の大半がGenotype1b であることから、1つの患者集団として「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者と取り纏めて取扱っても差し支えないと考えた。

1) 旧厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班による全国アンケート調査

2) 八橋 弘 . C 型慢性肝炎 IFN 単独治療および Ribavirin 併用療法の治療成績 . 第 24 回犬山シンポジウム記録 , 中外医学社 , 2003 : 160-166

IFN/R 群にインターフェロン既治療、「Genotype1 かつ低ウイルス量」の患者が含まれていないことについて

IFN/R 群に「Genotype1 かつ低ウイルス量」の患者のインターフェロン既治療例が存在しなかったため、当該区分の患者に対する IFN/R の有効率について、国内第 相試験(C001*)により評価することはできなかった。しかしながら、 の IFN -2b 単独投与において Genotype1 あるいは「Genotype1b かつ低ウイルス量」の患者における HCV-RNA の持続陰性化率で、インターフェロン未治療例とインターフェロン既治療例に大きな差異が認められないことから、IFN/R におけるインターフェロン既治療の「Genotype1 かつ低ウイルス量」の患者についてもインターフェロン未治療例と同程度の成績が見込まれると考えられる。

なお、「Genotype 1 かつ低ウイルス量」患者のインターフェロン既治療例は、症例数が少ないため、本剤が適用可能となった場合、特定使用成績調査によりこの患者集団における有効性に関する成績を収集する予定である。

IFN/R 群及びPEG-IFN/R 群に Genotype3 の患者が含まれていないことについて

本邦においては Genotype1 が約70%、Genotype2 が約30%を占め、Genotype3 の患者は稀である(1%未満)。加えて、海外で実施された IFN/R 併用臨床試験(C006*、C007*)及び

PEG-IFN/R 併用臨床試験 (C005*) での Genotype3 の患者の HCV-RNA 持続陰性化率は Genotype1 よりも高率であり、治療期間を 24 週から 48 週に延長しても治療効果の大幅な向上は認められていない。したがって、Genotype3 は治療効果において Genotype2 に類似していると考えられることから、国内において Genotype3 の患者を対象とした試験は実施されていないが、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者を含めて評価しても差し支えないと判断した。

PEG-IFN/R 群にインターフェロン無効例が含まれていないことについて

「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者では、IFN -2b 単独投与により、投与終了時の HCV-RNA 持続陰性化率は高い値を示し、無効例は少ないことが知られている。このため、国内第 相試験 (C001*) においては IFN/R 群に 1 例組み入れられたのみに留まった。インターフェロン無効例に対する IFN/R 併用投与については、海外の報告では「Genotype 1b かつ高ウイルス量」以外において HCV-RNA 持続陰性化率が 44% ~ 64% という良好な成績を示しており (P Trimoulet et al. *Journal of Medical Virology* 2004; 72: 46-51, G Fattovich et al. *Journal of Viral Hepatitis* 2004; 11: 543-551, S Fargion et al. *Journal of Hepatology* 2003; 38: 499-505, T Poynard et al. *Journal of Viral Hepatitis* 2003; 10: 197-204)、本邦でも IFN/R 併用投与あるいは PEG-IFN/R 併用投与により、無効例に対し高率な HCV-RNA 持続陰性化率が期待できるものと考えている。

機構は、Genotype 別、ウイルス量別、インターフェロン治療歴の有無別の HCV-RNA 持続陰性化率が必ずしも同様な成績であるとは考えられないが、これらの患者層を細分化して個別に試験を実施することは、患者数確保の観点から事実上困難であり、また、「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者のように極端に難治であるとはみなされておらず、IFN/R 療法において既に同一の用量及び投与期間で治療されている経緯を考慮すれば、申請者の回答には合理性があると考えられることから、回答を了承した。

3) 用量設定について

(1) 申請用量設定根拠について

申請者は、以下に示すように海外臨床試験 (C003*、C006*/C007* 及び C004*) を参考にして、国内第 相試験 (C001*) における PEG-IFN -2b 及びリバビリンの用量を設定したと説明している。

PEG-IFN -2b について

海外における C 型慢性肝炎を対象とした PEG-IFN 単独投与試験 (C003*) において、0.5 ~ 1.5 μ g/kg の中で PEG-IFN -2b 1.5 μ g/kg 投与群で投与 24 週時に最も高い HCV-RNA 陰性化率を示したが、投与終了後の再燃率が高く、投与終了後 24 週時では、PEG-IFN -2b 1.0 μ g/kg 投与群とほぼ同じ HCV-RNA 陰性化率となった。

一方、海外で実施された IFN/R 併用投与試験 (C006*/C007*) において、IFN -2b にリバビリンを併用することにより、IFN -2b 単独投与に比して、投与中の HCV-RNA 陰性化率が高まるのに加え、投与終了後の再燃率が抑制されることが確認された。さらに、海外における C 型慢性肝炎を対象とした PEG-IFN/R 併用投与試験 (C004*) から、リバビリン併用量が異なるものの、PEG-IFN/R の IFN/R への優越性が確認された。

以上のことから、PEG-IFN -2b の用量としては、リバビリンを併用することを前提に、海外 C003* 試験において投与中に最も高い HCV-RNA 陰性化率を示した 1.5 µg/kg を選択した。

リバビリンについて

海外 C004* 試験における「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者での体重あたりの用量別 HCV-RNA 陰性化率は、「10.6mg/kg 超」において「10.6mg/kg 以下」群よりも高かったことから、「Genotype1 かつ高ウイルス量」患者の場合と同様に、10.6mg/kg 超とすることが適当であると考えられた。

以上のことから、リバビリンの用量を 10mg/kg 以上となるよう設定し、体重が 40kg 超 60kg 以下 600mg、60kg 超 80kg 以下 800mg、80kg 超 100kg 以下 1000mg とした。

機構は、PEG-IFN -2b について、申請者の用量設定根拠には一定の合理性を認めるものの、必ずしも 1.5 µg/kg が必要なのかは直接的に示されておらず、1.5 µg/kg よりも低用量でも十分な臨床効果が期待できる可能性が残っており、至適用量が設定されたとは言い切れないと考える。しかし、併用するリバビリン量は PEG-IFN/R 群と IFN/R 群で同量であることから、IFN/R 群に対する非劣性が確認されたことから、PEG-IFN/R 群の PEG-IFN -2b の用量として 1.5 µg/kg が臨床的に必ずしも否定されるものではないと考える。

リバビリンについては、既に IFN -2b との併用療法における承認用量として「60kg 以下で 600mg」及び「60kg 超 80kg 以下で 800mg」とされ、体重あたりのリバビリンの投与量として、10mg/kg 以上になるように設定されているが、「80kg 超 100kg 以下」の区分のリバビリン併用量については同様な用量の整備がなされていなかったものと考えられる。本来であれば、体重を 20kg 毎に区分してリバビリン用量が 10mg/kg 以上となるようにするために、40kg 以下の体重の区分及び 100kg を超える体重の区分についても同様にそれぞれ設定すべきとも考えられる。しかしながら、本疾患の対象患者の体重を考えると 40kg を下回る患者及び 100kg を上回る患者数は多くはないと考えられることから、本邦における本薬による治療対象となる患者の標準的な体重範囲を考慮し、用量を 10mg/kg となるように整備することは特に否定されるべきものではないと考える。

また、国内第 相試験 (C001*) において、1000mg を投与した患者の HCV-RNA 持続陰性化率は、PEG-IFN/R 群 90.9% (10/11 例) 及び IFN/R 群 100%(2/2 例)であり、症例数は少ないものの、リバビリンを増量したことによる有効性の減弱は認められず、有効性において特に問題はないと考える。また、安全性においても明らかな有害事象の増加は認められなかった。

機構は、以上のことから、国内第 相試験 (C001*) における PEG-IFN -2b 及びリバビリンの用量について、合理性を認めるものの、これらを至適用量とするには必ずしも根拠が十分ではないと考えられることから、市販後臨床試験として確認する必要があると考える。

なお、IFN/R において併用されるリバビリン用量のうち「80kg 超 100kg 以下に対して 1000mg」についても、本来、既承認用量に対するリバビリンの増量による上乗せ効果を確認することが求められるところである。しかしながら、既に「Genotype1 かつ高ウイルス量」患者に対しては国内 C002* 試験の結果に基づき IFN/R におけるリバビリンの用量が「80kg 超 100kg 以下に対して 1000mg」とされていること、本申請に係る対象患者において当該体重区分の患者における有効性及び安全性が確認されたことから、市販後に用量の最適化を図ることを前提に IFN/R において併用されるリバビリン用量として「80kg 超 100kg 以下に対して 1000mg」を認めても

差し支えないものとする。

機構は、以上を踏まえ、本剤の承認にあたり以下を承認条件として付すことが適当であると判断した。

<承認条件>

PEG-IFN α -2b：より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。

リバビリン：PEG-IFN α -2b及びIFN α -2b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安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

(2) 中止・減量基準について

機構は「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者（C002* 試験）と「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者（国内第 相試験（C001* ））の中止・減量基準を同一とした根拠を示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。両試験の被験薬及び対照群の用量は同一であり、異なるのは対象となった Genotype、ウイルス量及び投与期間である。この違いは有効性に大きな影響を及ぼすものの、安全性には影響を及ぼさず、特にヘモグロビン、好中球数及び血小板数減少の被験者に及ぼすリスクは同様である。したがって、国内第 相試験（C001* ）においても C002* 試験と同様の厳密な減量・中止基準を設定する必要があると考えた。

機構は回答を了承した。

(3) 減量等の処置について

機構は、国内第 相試験（C001* ）において、減量等の原因となった有害事象について申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。治験薬について減量等の処置を必要としたのは PEG-IFN/R 群で 58.7%（37/63 例）、IFN/R 群で 60.7%（37/61 例）であった。そのうち減量等の処置が 12 週以内にとられた患者はそれぞれ 38.1%（24/63）及び 45.9%（28/61 例）、24 週以内が 20.6%（13/63 例）及び 14.8%（9/61 例）と、投与 12 週以内に高い傾向が認められ、両薬剤群間でこの傾向に大きな差は認められなかった。減量の原因となった有害事象のうち多かったものは頻度順に、好中球数減少（PEG-IFN/R 群：20.6%、IFN/R 群：19.7%）、ヘモグロビン減少（PEG-IFN/R 群：15.9%、IFN/R 群：21.3%）、血小板数減少（PEG-IFN/R 群：7.9%、IFN/R 群：8.2%）であり、IFN/R 群でヘモグロビン減少による減量率が高い傾向を示した。休薬率は、PEG-IFN/R 群 7.9%（5/63 例）、IFN/R 群 9.8%（6/61 例）であり、休薬理由に一定の傾向は認められなかった。投与中止率は、PEG-IFN/R 群 20.6%（13/63 例）、IFN/R 群 14.8%（9/61 例）であり、投与中止の原因となった有害事象は多岐にわたっており、投与中止理由に一定の傾向は認められなかった。なお、好中球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少による減量は高頻度を示したが、投与中止率は低かった。したがって、減量は必ずしも投与中止に至らなかったものと考えられた。

機構は、PEG-IFN/R群で減量等の処置が必要とされた割合は、IFN/R群と比較しても特に高率ではなく、また、C002* 試験（PEG-IFN/Rの「Genotype1かつ高ウイルス量」症例に対する国内第 相試験）時のPEG-IFN/R群70.1%（178/254例）及びIFN/R群66.0%（167/253例）と比べても同様であることを踏まえ（セログループ1（ジェノタイプ（1a）または（1b））で血中HCV RNA量が高値の患者に対する効能申請に係る審査報告書（平成16年8月10日）p44参照）、「Genotype1かつ高ウイルス量」以外の患者に対してPEG-IFN/Rを適用しても、減量等の処置が必要となる割合が著しく高くなるとは考えられないことから、回答を了承した。

(4) HCV-RNA 持続陰性化率及び減量等の処置並びに患者の背景因子の関係について

国内第 相試験（C001*）の主な背景因子別 HCV-RNA 持続陰性化率で、女性の陰性化率が男性に比べて低値を示し、申請者がその理由として女性における減量休薬例が多いことを挙げていることから、機構は、性別を考慮した用法・用量の設定の要否を含め、減量等の処置の背景因子について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PEG-IFN/R 群では女性において男性に比べ、高度の有害事象、高度の臨床検査値異常、重篤な有害事象、ヘモグロビン減少、好中球減少、血小板数減少の発現率、ヘモグロビン/好中球数/血小板数減少による減量例の頻度が高かったが、投与中止率については、男女間で大きな差異は認められなかった。一方、IFN/R 群においては、PEG-IFN/R 群と同様の傾向に加え、ヘモグロビン/好中球数/血小板数減少による投与中止率がやや高い傾向を示した。

また、投与中止に影響を及ぼす要因を探索する目的で、性別について変数増減法（stepwise 法）で変数選択（有意水準両側 20%）により選択されたモデルを用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、女性に限定された投与中止に影響を及ぼす予後因子は同定されず、海外臨床試験（C005*）においても男女差は認められなかった。したがって性別を考慮した用法・用量を設定する必要性はないと考える。

さらに、HCV-RNA 持続陰性化に寄与する予後因子を探索した結果、性別ではなく減量等の処置が HCV-RNA 持続陰性化率に関連すると推測された。しかしながら、女性における HCV-RNA 持続陰性化率が男性と比較して低下していたことから性別を加味して減量等の処置を検討した。その結果、投与中止例では投与完了例に比して HCV-RNA 持続陰性化率が低く、特に女性において顕著であった。投与中止例について投与中止時期を検討したところ、女性において投与初期の投与中止例が多く見られたために HCV-RNA 持続陰性化率が低下しているものと考えられた。また、投与前 HCV-RNA 量が 300KIU/mL 以上の群で特に女性の HCV-RNA 持続陰性化率が低下する傾向も見られたが、その原因は不明であった。

機構は、投与初期での投薬中止により十分な投薬期間が得られなかったために HCV-RNA 持続陰性化率が低下するという点について、回答は妥当であると考え。したがって、減量しなければならぬリスクの高い患者に対しては、はじめから投与量の調節を行うことも考慮し、投薬を完了することが重要であると考え。

機構は、国内第 相試験（C001*）で 65 歳以上の高齢者において PEG-IFN/R 群で投与中止率は 75%（3/4 例）であり、HCV-RNA 持続陰性化率が 25%（1/4 例）と著明に低下して

いたことから、高齢者の用法・用量の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本試験では65歳以上がPEG-IFN/R群、IFN/R群でそれぞれ4例及び6例と少なかったことから高齢者の投与中止率が実際どの程度であるかは明らかではないと考える。しかしながら、より大規模の被験者数で実施したC002*試験の結果では、PEG-IFN/R群及びIFN/R群における投与中止率は高齢者でそれぞれ29.4%(5/17例)及び43.5%(10/23例)であり、非高齢者の17.3%(41/237例)及び15.7%(36/230例)に対して10~20%程度高いことから、PEG-IFN/R併用投与、IFN/R併用投与ともに高齢者では非高齢者に比して投与中止率は高くなるものと推測される。本試験においてIFN/R群では、非高齢者と同程度のHCV-RNA持続陰性化率が得られていること、また被験者数は少なかったものの両群ともに高齢者で重篤な有害事象は認められず、安全性の面では、高齢者で特に重大な問題は認められなかったことから、必ずしも今回検討した用法・用量が高齢者において不適切であったとは言い切れないと考えられる。以上より、本試験の結果からは高齢者における用法・用量に関して十分な結論を導くことは難しいが、新たに用法・用量を設定する必要があるほどの問題も認められなかった。したがって、「Genotype 1かつ高ウイルス量」以外の患者(インターフェロン未治療かつ低ウイルス量の患者を除く)での高齢者における有効性・安全性については、承認後、特定使用成績調査あるいは特別調査により集積を行い、その結果を分析する必要があると考えている。

機構は、PEG-IFN/R群の65歳以上の高齢者が4例のうち3例は有害事象により治験薬が中止されており、投与中止率の上昇とともに有効性も低下していること、国内第相試験(C001*)のPEG-IFN/R群の高齢者の症例数が少ないためこの値をもって十分な評価ができないことは理解するが、より症例数の多いC002*試験でも非高齢者に比し10%から20%高い投与中止率を示していることから、高齢者に対する用量については、今回申請となった対象患者においても、前回の承認時同様、60歳以上の患者について特別調査を行う必要があると考える。

4) 「Genotype1 かつ低ウイルス量」の患者に対する治療期間について

機構は、インターフェロン未治療の「Genotype1 かつ低ウイルス量」の患者について、海外のガイドラインでは48週間投与を推奨しているものもあることから、本邦において投与期間を24週とした妥当性について、国内外のガイドライン等も考慮に入れ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。Genotype2及び3については、米国及び欧州ともに投与期間を24週とすることで一致しているが、「Genotype1 かつ低ウイルス量」の患者に対しては米国NIHのガイドラインでは48週投与を、欧州肝臓学会でのガイドラインでは24週投与を推奨している。

国内第相試験(C001*)の投与期間の設定にあたっては、インターフェロン未治療例に対するIFN/R併用投与試験である海外臨床試験(C006*及びC007*)の結果を参考にした。当該試験においては、「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者のHCV-RNA持続陰性化率は、24週時10%(23/224例)から48週時27%(56/210例)と投与期間を延長することにより有効率の向上が認められたが、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者のHCV-RNA持続陰性化率は、24週時51%(143/281例)及び48週時51%(149/295例)と差が認められなかった。こ

のため、国内第 相試験 (C001*) においては、投与期間を 24 週間とした。なお、国内第 相試験 (C001*) における IFN/R 群及び PEG-IFN/R 群の HCV-RNA 持続陰性化率はともに 75% (3/4 例) であり、良好な成績であった。

機構は、国内において投与期間の違いによる HCV-RNA 持続陰性化率の違いについて検討はされていないものの、米国のガイドラインで推奨されている 48 週の根拠となった海外臨床試験成績においては 24 週投与と 48 週投与の HCV-RNA 持続陰性化率に差が認められず、結果的にはあるが国内第 相試験 (C001*) においても良好な成績が得られていることから、24 週投与においても十分な治療効果が認められると考え、回答を了承した。

5) 有効性について

機構は、設定した非劣性マージン 15% の設定根拠と臨床的意味について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。IFN/R 併用投与時の HCV-RNA 持続陰性化率には、IFN/R 併用投与の国内臨床試験 (C008* 、リバビリン初回申請時添付資料：豊田成司、他、*臨床医薬* 2002；18(4)：539-563) でのインターフェロン既治療例における HCV-RNA 持続陰性化率である 76% を用いた。これは、インターフェロン未治療例での抗ウイルス療法への反応性はインターフェロン既治療例よりも良好であると考えたためである。また、IFN -2b 単独投与時の HCV-RNA 持続陰性化率については、インターフェロン未治療例で 48%、インターフェロン既治療例で 27% (「旧厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班.C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果に関するアンケート調査 (平成 7 年度研究報告書)」を参考) とし、それぞれ本治験に半数ずつ組み入れるとして、中間の 38% と想定した。この時、IFN/R 併用投与時と IFN -2b 単独投与時の HCV-RNA 持続陰性化率の差は (76% - 38% =) 38% となることから、非劣性マージンは CPMP (EU 医薬品委員会) の提案を参考にして、絶対値でこの差の 1/2 より小さい 15% と設定した。

また、現在、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する標準的治療法は IFN/R 併用投与であり、76% の HCV-RNA 持続陰性化率が期待できること、PEG-IFN -2b の用法は週 1 回投与であることから、PEG-IFN/R 併用投与は利便性の面で IFN/R 併用投与を大きく上回っているため、仮に PEG-IFN/R 併用投与での HCV-RNA 持続陰性化率が IFN/R 併用投与よりも 15% 劣った 61% の場合でも、その利便性から臨床的有用性はあるものと考えられる。また、PEG-IFN -2b と同様に週 1 回投与の薬剤であるペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) を「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外のインターフェロン未治療患者に 1 年間投与した場合の HCV-RNA 持続陰性化率は 68% と報告されており、これに対し PEG-IFN/R 併用投与では 24 週間の投与でこれとほぼ同等、あるいはより優る効果が得られることが期待できると考えられる。

機構は、利便性の確保から IFN/R より PEG-IFN/R が 15% 劣った 61% の HCV-RNA 持続陰性化率であっても臨床的有用性があるとする申請者の主張については、医療の本質が患者の利便性の確保ではなく疾病の治療にあることに鑑み、必ずしも妥当とは言えないと考える。また、結果的にも持続陰性化率の 95% 信頼区間の下限が - 3.1% であり、- 15% を大きく上回ったことから、より適切かつ臨床的に意味のある非劣性マージンを設定すべきであったと考える。しかしながら、実際の結果として HCV-RNA 陰性化率は、PEG-IFN/R 群 87.3% (55/63 例)、IFN/R 群 77.0% (47/61 例) であること、層別解析、モデルを用いた解析等から、PEG-IFN/R の有効性に関して一定の傾

向は確認できたと考える。

6) 安全性について

(1) 「Genotype1 かつ高ウイルス量」患者と「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者の比較
機構は、国内第 相試験 (C001*) と C002* 試験における本剤の安全性を比較して、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対し安全性を確保するために必要な安全対策の異同について申請者の見解を求めた。

申請者は、両試験の結果を比較して以下のように回答した。

< 有害事象発現率の比較 >

C002* 試験と比較して、国内第 相試験 (C001*) において PEG-IFN/R 群で 5%以上高かった有害事象は網膜症、咽頭炎、筋緊張、全身性掻痒症、高血圧、好中球数増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少の 7 事象で、IFN/R 群では動悸、悪寒、咽頭炎、四肢痛、呼吸困難、リンパ球数増加の 6 事象であり、他の有害事象については発現率の差は 5%以内であった。

< 治験薬の減量・休薬・投与中止率及び重篤な有害事象発現率の比較 >

治験薬の休薬率、投与中止率及び重篤な有害事象発現率は両試験間で同様の値を示したが、治験薬の減量率は C002* 試験で高い値を示した。これは減量と休薬及び投与中止で処置時期の違いが要因として考えられることから、それぞれの処置時期を両試験で比較したところ、休薬、投与中止例については投与開始後 24 週以降大きく減少しているのに対し、減量例では投与開始後 24 週以降減少傾向が認められるもののその程度は休薬、投与中止例に比して小さく、C002* 試験における減量率の高さは投与開始後 24 週以降にも認められる減量例が原因と考えられた。

< ハイリスク群における治験薬の減量・投与中止率の比較 >

「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした C002* 試験において、女性、高齢者、投与前ヘモグロビン値 14g/dL 未満、投与前好中球数 2,000/mm³ 未満、投与前血小板数 12 万/mm³ 未満の患者層は、それぞれリスク因子を有さない患者と比較して治験薬の減量等の処置を要する頻度が高く、ハイリスク群と設定されている。国内第 相試験 (C001*) では、ハイリスク群における被験者が少ないものの、PEG-IFN/R 群では、投与前好中球数低値例での減量率、投与前血小板数低値例での減量率、高齢者におけるヘモグロビン減少による投与中止率が高かった。また、IFN/R 群においても多くの項目でハイリスク群の減量、投与中止率が高く、C002* 試験とほぼ同様のプロファイルを示した。

以上のように両試験において安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかったことから、現行の PEG-IFN -2b の添付文書中、禁忌、警告、慎重投与、重要な基本的注意の項等の記載を遵守することにより、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者(インターフェロン未治療・低ウイルス量を除く)においても現在承認されている患者集団と同程度の安全性は確保できるものと考えている。

機構は、国内第 相試験と C002* 試験の安全性を比較して、安全性プロファイルが両試験で大きく異なる傾向は認められないことから、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対して、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした本剤の使用時と同様の安全対策が必要であるとする申請者の説明を了承した。したがって、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の

患者を対象とした本剤の使用時と同様の減量基準を遵守することはもとより、投与初期に頻繁な血液検査を行うことにより減量のタイミングを見落とさないようにすることなどが、安全対策上重要であると考えられる。

(2) PEG-IFN/R 群と IFN/R 群の安全性の比較

PEG-IFN/R 群と IFN/R 群の有害事象及びハイリスク群の比較

機構は PEG-IFN -2b と IFN -2b の安全性を比較検討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。国内第 Ⅲ 相試験(C001*)において認められた有害事象は、自覚症状及び他覚所見では、注射部位に関連する有害事象で PEG-IFN/R 群 49.2% (31/63 例), IFN/R 群 9.8% (6/61 例) と PEG-IFN/R 群で高い発現率を示したが、その他の有害事象の発現頻度は概ね同程度であった。また、臨床検査値異常については、白血球数減少、好中球数減少及びヘモグロビン減少で PEG-IFN/R 群で高い発現率を示したが、治験薬の減量率及び中止率は両群において同程度であり、本治験で定めた減量・投与中止基準を遵守する限りにおいては、PEG-IFN/R 群と IFN/R 群における血球系の減少の程度は同程度であると考えられた。また、重篤な有害事象の発現状況については、PEG-IFN/R 群で 12.7% (8/63 例) 13 件、IFN/R 群で 13.1% (8/61 例) 14 件であり両群間で発現率に大きな差は認められず、両群ともに発現した事象に一定の傾向はみられなかった。被験者背景別の安全性に関する検討として、1) 高齢者と非高齢者、2) 性別、3) 体重、4) リバビリン投与量 (mg/kg) の別に高度の有害事象(臨床検査値異常を除く)、高度の臨床検査値異常、重篤な有害事象、治験薬の処置(減量・休薬と投与中止についてヘモグロビン、好中球数、血小板数減少が理由の場合とそれ以外に分類)、ヘモグロビン減少、好中球数減少及び血小板数減少について投与群間で比較を行ったが、その結果、PEG-IFN/R 群のみで安全性上問題となる背景因子は特定されず、両群とも高齢者、女性、リバビリンの各用量内における低体重層及び体重あたりリバビリン投与量が 12mg/kg 以上の被験者で上記検討項目の程度あるいは発現率が高い傾向を示した。この傾向は、より大規模の「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を対象とした C002* 試験でも認められており、安全性の面で特に PEG-IFN -2b と IFN -2b に大きな差異はないと考えられた。

PEG-IFN/R 群で中止例が多い理由について

機構は、国内第 Ⅲ 相試験(C001*)において有害事象により投与開始後中止になった被験者数が IFN/R 群に比して PEG-IFN/R 群で多いことから、PEG-IFN/R の安全性について問題がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。治験期間中に有害事象により投与中止になった被験者は PEG-IFN/R 群で 13 例 (20.6%)、IFN/R 群で 9 例 (14.8%) と PEG-IFN/R 群でやや多い傾向を示したが、有害事象による投与中止になった被験者の割合の群間差の 95% 信頼区間は 19.3 ~ 7.5 であり有意差はみられなかった。また、投与中止の原因となった有害事象は、精神障害(不安、失見当識、躁病、抑うつ症状)での投与中止が PEG-IFN/R 群で 4 例 (6.3%)、IFN/R 群で 1 例 (1.6%) と PEG-IFN/R 群でやや高かったことを除き、いずれも中止理由は多岐に渡っており一定の傾向は認められなかった。重篤な有害事象による投与中止例数もそれぞれ 2 例と同じであり、大部分の有害事象が両群とも投与中止により消失していたことから、投与中止例に関する検討からは PEG-IFN/R 群と IFN/R 群で安全性プロファイルに大きな差異はないと考えた。

機構は PEG-IFN/R 群で投与 13 週から 24 週の中止例数が多い理由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。国内第 相試験 (C001*) において投与 13~24 週の中止例数は、PEG-IFN/R 群で 9 例と IFN/R 群の 3 例に比して多く、このうち有害事象による投与中止例の内訳についても、血球系による投与中止例は PEG-IFN/R 群及び IFN/R 群でそれぞれ 2 例及び 0 例に対し、血球系以外による投与中止例は 6 例及び 1 例と PEG-IFN/R 群で特に多い傾向を示した。血球系以外の有害事象による投与中止例は、倦怠感を含む有害事象による投与中止例が両群に共通して認められたものの、それ以外には投与中止理由に一定の傾向は認められなかった。また、投与中止のリスク因子として考えられる性別、年齢、体重 (60kg 以下) についてはこれら血球系以外の有害事象による投与中止例のうち PEG-IFN/R 群の 6 例中 2 例のみが該当し、IFN/R 群の 1 例はいずれも該当せず一定の傾向は認められなかった。一方、より大きな規模で行われた C002* 試験における投与 13~24 週での投与中止例数は両群において同程度で、このうち有害事象による投与中止例の内訳についても、血球系による投与中止及び血球系以外による投与中止例数は両群間で大きな差異はみられなかった。また C002* 試験での血球系以外による投与中止理由は、IFN/R 群ではうつ病等あるいは倦怠感を含む有害事象によるものが多く認められたが、PEG-IFN/R 群では一定の傾向は認められなかった。このように、国内第 相試験 (C001*) で PEG-IFN/R 群で投与 13~24 週での投与中止例が IFN/R 群に比して多かった原因については、これらの投与中止例の背景因子を検討し、加えて C002* 試験結果も参考としたが、明らかな傾向は認められなかった。

機構は、国内第 相試験 (C001*) では、投与期間の後半で IFN/R 群に比し PEG-IFN/R 群で投与中止例が増加する傾向が見られたが、両群の安全性に大きな差異はないという申請者の説明を了承した。ただし、国内第 相試験 (C001*) では、PEG-IFN/R 群において倦怠感を含む有害事象を呈し、治験薬の投与中止後に甲状腺機能低下症を発現した症例が、また IFN/R 群において不眠症、食欲不振といったうつ状態を疑わせる症状を合併した症例がみられたことから、遷延する倦怠感等の症状がうつ病や甲状腺機能障害などの重要な疾患と関連していないか鑑別し、発見や対処が遅れないように十分に注意を払う必要があると考える。

(3) 甲状腺機能異常に係る検査の間隔について

機構は、国内第 相試験 (C001*) において、甲状腺機能に関連した臨床検査値異常 (甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードチロニン及び遊離サイロキシンの増加あるいは減少) が高い頻度 (PEG-IFN/R 群 : 30.2%、IFN/R 群 : 27.9%) で認められていることについて、食欲不振、抑うつ症状、動悸及び易刺激性などの甲状腺機能異常に起因した症状は、インターフェロン投与時に頻繁に認められる有害事象でもあり、症状観察のみでは甲状腺機能異常が見落とされる可能性が懸念されることから、甲状腺機能に係る適切な検査間隔について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現行の添付文書においても「定期的な検査を行うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと」と記載されているが、24 週投与の国内第 相試験 (C001*) だけでなく、48 週投与の

C002* 試験においても TSH の異常高値が高頻度に認められ、甲状腺疾患を発現し転帰が継続となった症例が PEG-IFN/R 群及び IFN/R 群合わせて 25 症例中 12 例認められており、投与後期で甲状腺機能異常の発現率が高くなることから、これらの臨床試験における検査間隔（投与 2 週、4 週、以降 12 週間毎）を参考に、12 週毎に検査を実施することが妥当であると考えられる。

機構は、「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者を対照とする 48 週間投与については有効であるが、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者を対象とする本剤の投与期間は 24 週であることから、検査間隔を 12 週としても事実上投与期間中に 1 回、投与終了時に 2 回目の検査をするに留まるため、どの程度検査の効果があがるか明らかではないが、現状の検査間隔を定めずに単に「定期的な検査を行う」という記載に比べれば、少なくともより確実な検査の実施を促す効果はあると考えられることから、回答を了承した。

7) 承認後の特定使用成績調査実施計画案について

機構は、申請者が計画している承認後の特定使用成績調査実施計画案について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。効能・効果追加の承認申請にあたって臨床治験で検討された PEG-IFN/R 併用療法の症例のうち、今回の追加承認申請患者層である「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎の患者（インターフェロン未治療かつ低ウイルス量の患者を除く）は、合計 45 例と少なく、承認後速やかに目標症例数を 500 例とする特定使用成績調査を実施することにより、有効性及び安全性を確認する予定である。調査期間は 4 年間の予定で、「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」の患者を除いた「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎の患者を対象とし、PEG-IFN -2b 及びリバビリンの承認の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意に従って実施する。調査期間は併用療法の開始から終了後 24 週目までとする。

機構は、さらに詳細な点については専門協議の結果も踏まえることとして、回答を了承した。

・承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（添付資料 5.3.5.1.2.2）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、モニターによる症例報告書と原資料の照合が不十分であったこと、投与量及び臨床検査の実施に不適切な点が認められた症例があったこと、有害事象の取扱いに不備があった点が指摘された。しかしながら、機構は、いずれも GCP 不適合に該当する違反事例にまではあたらず、評価資料に基づ

き審査を行うことに支障はないものと判断した。

・総合評価

以上の審査の結果、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する PEG-IFN/R 併用療法は、有効性については HCV-RNA 持続陰性化率が対照群である IFN/R 24 週間併用療法に対して非劣性であることが示されたものと考ええる。また、安全性については発現する有害事象とその頻度及び程度に IFN/R 群に比べ大きな差は認められなかった。IFN -2b に比し、PEG-IFN -2b は週 1 回投与の利便性から、患者のコンプライアンスの向上に伴い高い有効性が得られる可能性があるという利点を有する。しかしながら、67.8%の被験者で血球系の減少や有害事象による治験薬の減量、休薬または中止を必要とし、特に 65 歳以上の高齢者においては高度な有害事象が認められ、治験薬の中止の頻度が高かったことから、市販後に高齢者を中心とする特別調査を実施することが適当であると考ええる。

PEG-IFN/R 併用療法については、既に本邦において「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者に対して同様の用量での使用実績を有しており、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者への適用において、安全性の観点から「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者への適用に比べて大きな問題となる点は認められず、高い HCV-RNA 持続陰性化率をもたらすことが期待される。したがって、PEG-IFN -2b 及びリバビリンの用量に関してはそれぞれ過量となっている可能性があるものの、「Genotype1 かつ高ウイルス量」の患者への適用と同様の注意を払いながら慎重に使用されることを前提に、以下の承認条件を付した上で、本品目を承認しても差し支えないと考える。

< 承認条件 >

PEG-IFN -2b：より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。

リバピリン：PEG-IFN -2b 及び IFN -2b 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安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

審査報告(2)

平成 17 年 11 月 7 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
[一 般 名]	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申 請 者]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 16 日
[販 売 名]	レベトールカプセル 200mg
[一 般 名]	リバビリン
[申 請 者]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 16 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

. 臨床に関する資料について

(1)「効能・効果」及び「用法・用量」について

「効能・効果」及び「用法・用量」について、機構の示した判断は、いずれも専門協議において支持された。

(2)承認条件について

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験(比較試験)の実施を承認条件として付すべきという機構の判断は、専門協議において支持された。

(3)治療期間について

国内第 相試験(C001*)においても良好な成績が得られた 24 週間が妥当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

*新薬承認情報提供時に置き換え

リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

リバビリン

インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

【用法・用量】

ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として 1 回 1.5 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。

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。

リバビリン

インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
60kg を超え 80kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
80kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

【承認条件】

ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験(比較試験)を実施し、結果を速やかに報告すること。

リバビリン

ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

4. 審査報告(1)の訂正

10頁4行目「IFN -2b」を「IFN」と、5行目「IFN -2b」を「IFN」と、14頁7行目「用量区分」を「用量」と、16頁15行目「特定使用成績調査あるいは特別調査」を「特定使用成績調査」と、22行目「特別調査」を「特定使用成績調査」と、17頁34行目「HCV-RNA 持続陰性化率」を「HCV-RNA 持続陰性化率の差」と、18頁35行目「国内第 相試験」を「国内第 相試験 (JPC-02-320-32)」と、22頁23行目「用量区分」を「用量」と訂正する。

なお、本訂正は、審査報告(1)における評価には影響しない。