

4) ヘモグロビン減少

ヘモグロビン値（中央値）の推移を図 2.7.4.3-10に示す。治験薬投与開始後8週目まで徐々に減少し投与期間中は低値で推移していたが、投与終了後12週時までに投与前値に復した。投与前からの減少値（中央値）は24週間投与群より48週間投与群の方が大きく、800 mg/日 投与群より1,000/1,200 mg/日 投与群の方が大きかった（表 2.7.4.3-17）。

ヘモグロビン減少の発現頻度を表 2.7.4.3-18に示す。ヘモグロビン値が8.5～10.5 g/dL に減少した症例の割合は24週間投与群に比し、48週間投与群の方が高く、800 mg/日 投与群に比し1,000/1,200 mg/日 投与群の方が高かった。ヘモグロビン値が8.5 g/dL 未満に減少した症例は11例であったが、800 mg/日 投与かつ24週間投与群では8.5 g/dL 未満に低下した症例はなかった。

ヘモグロビン値が10 g/dL 未満に減少しリバビリンの投与を中止した症例は少数例で、ほとんどの症例がリバビリンを減量することで投与継続が可能であった。リバビリンの減量が必要だった症例は800 mg/日 投与群より1,000/1,200 mg/日 投与群の方が多く、24週間投与群より48週間投与群の方が多かった。

13例の重篤な心血管系事象が発現したが、ヘモグロビン減少によりこれらの事象が発現したとする明らかな関連性は認められなかった。なお、これらの事象のうちヘモグロビン値が12 g/dL 未満に低下した症例は2例であった。

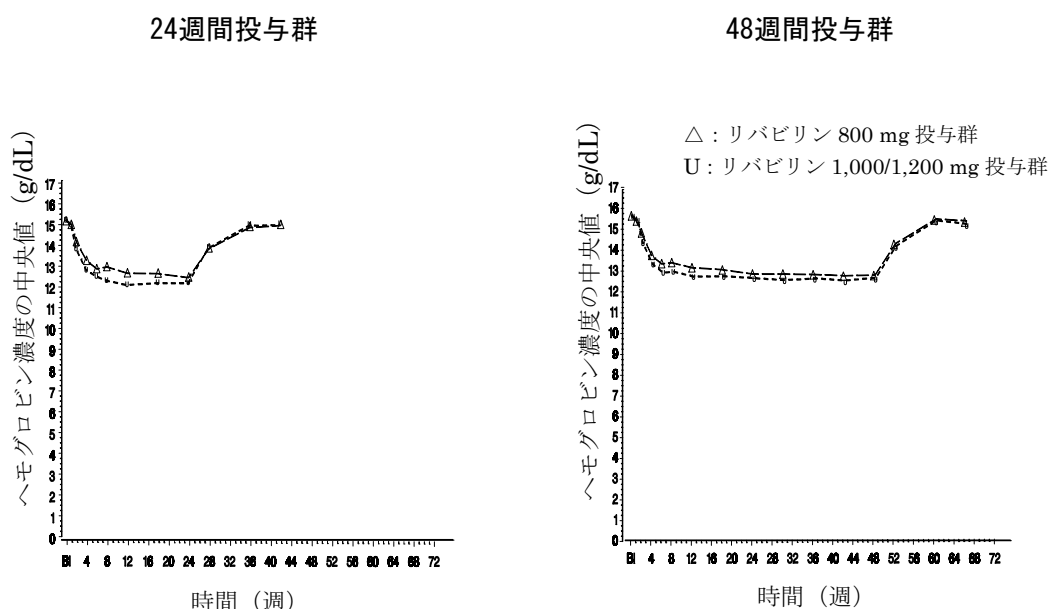


図 2.7.4.3-10 ヘモグロビン値の経時推移 (NV15942)

表 2.7.4.3-17 ヘモグロビン値の最大変化値 (NV15942)

投与群	例数	ヘモグロビン値 (g/dL)					
		平均	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小	最大
24週間投与群							
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン800 mg	207	3.24	1.25	0.09	3.25	0.67	6.50
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン1,000 mg/1,200 mg	279	3.65	1.27	0.08	3.50	0.75	8.30
48週間投与群							
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン800 mg	360	3.44	1.33	0.07	3.38	-0.63	7.75
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン1,000 mg/1,200 mg	434	3.97	1.47	0.07	4.00	0.20	9.60
投与前後のデータが揃っているものを対象として集計							

投与前後のデータが揃っているものを対象として集計

表 2.7.4.3-18 ヘモグロビン値の減少

投与群	例数	ヘモグロビン値 (g/dL)	
		8.5～< 10	< 8.5
24週間投与群			
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン800 mg	207	7 (3%)	0
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン1,000 mg/1,200 mg	280	24 (9%)	4 (1%)
48週間投与群			
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン800 mg	361	22 (6%)	1 (< 1%)
PEG-IFNα-2a 180 μg + リバビリン1,000 mg/1,200 mg	436	61 (14%)	6 (1%)

(4) 日本人及び外国人被験者における臨床検査値異常変動の比較

1) 臨床検査値異常変動の比較

国内第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）及び海外第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. NV15801及び NV15942）において発現した臨床検査値異常変動を表 2.7.4.3-19に示した。

なお、国内試験は二重盲検群及び非盲検群の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群について、海外 NV15801試験は PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群について、海外 NV15942試験については48週投与群の2群（リバビリン800 mg/日投与群、1,000又は1,200 mg/日投与群）について記載した。

多くの臨床検査値異常変動は国内外で発現率に大きな差は認められなかったが、国内試験で発現率が10%以上高かった臨床検査値異常変動は、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、リンパ球数減少、血小板数減少であった。

臨床検査値異常による中止率は、国内試験の二重盲検群で5.1%（5/99例）、非盲検群で8.0%（8/100例）であり、海外 NV15801試験では3.0%（12/465例）、海外 NV15942試験では2.0%（7/361例）及び3.0%（12/436例）と、国内試験でやや高い傾向が認められた。

国内試験における主な中止理由であったヘモグロビン減少（海外試験では”ANEMIA NOS”）による中止率は、国内試験の二重盲検群で5.1%（5/99例）、非盲検群で6.0%（6/100例）であったが、海外 NV15801試験及び海外 NV15942試験では1%未満と、国内試験で高い傾向が認められた。また、ヘモグロビン減少（海外試験では”ANEMIA NOS”）によりリバビリン用量を減量した症例の割合は、国内試験の二重盲検群で33.3%（33/99例）、非盲検群で36.0%（36/100例）であったのに対し、海外 NV15801試験では22%（99/451例）、海外 NV15942試験では9%（33/361例）及び19%（85/436例）と、国内試験で高い傾向が認められた。

表 2.7.4.3-19 国内外の臨床検査値異常変動の比較

臨床検査値異常変動集計
解析対象集団 : SAFETY

	JV15725		NV15801		NV15942	
	盲検:PEG-IFN+RBV N=99	非盲検:PEG-IFN+RBV N=100	PEG-IFN+RBV N=451	PEG-IFN+RBV N=361	PEG-IFN+RBV1000-1200mg N=436	
赤血球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 71 (71.7%)	100 0 (0.0%) 61 (61.0%)	0 0 (0.0%) 0 (0.0%)	0 0 (0.0%) 0 (0.0%)	0 0 (0.0%) 0 (0.0%)
ヘモグロビン	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 58 (58.6%)	100 0 (0.0%) 50 (50.0%)	450 0 (0.0%) 151 (33.6%)	361 0 (0.0%) 73 (20.2%)	435 1 (0.2%) 162 (37.2%)
ヘマトクリット	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 69 (69.7%)	100 0 (0.0%) 60 (60.0%)	450 0 (0.0%) 235 (52.2%)	361 0 (0.0%) 122 (33.8%)	435 0 (0.0%) 210 (48.3%)
白血球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 88 (88.9%)	100 0 (0.0%) 85 (85.0%)	450 0 (0.0%) 352 (78.2%)	361 0 (0.0%) 276 (76.5%)	435 0 (0.0%) 364 (83.7%)
好中球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 89 (89.9%)	100 0 (0.0%) 90 (90.0%)	450 0 (0.0%) 390 (86.7%)	361 0 (0.0%) 311 (86.1%)	435 0 (0.0%) 388 (89.2%)
好酸球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) -	100 0 (0.0%) -	450 1 (0.2%) -	361 0 (0.0%) -	435 0 (0.0%) -
好塩基球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) -	100 0 (0.0%) -	449 0 (0.0%) -	356 0 (0.0%) -	431 0 (0.0%) -
リンパ球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 84 (84.8%)	100 0 (0.0%) 78 (78.0%)	450 0 (0.0%) 327 (72.7%)	361 0 (0.0%) 230 (63.7%)	435 0 (0.0%) 304 (69.9%)

JV15725/NV15801/NV15942: 48週投与
ハイファン「ー」は異常変動の判断を行っていないことを示す

表 2.7.4.3-19 国内外の臨床検査値異常変動の比較 (続)

臨床検査値異常変動集計
解析対象集団: SAFETY

	JV15725		NV15801		NV15942	
	盲検: PEG-IFN+RBV N=99	非盲検: PEG-IFN+RBV N=100	PEG-IFN+RBV N=451	PEG-IFN+RBV N=361	PEG-IFN+RBV1000-1200mg N=436	
単球数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 1 (1.0%)	100 0 (0.0%) 1 (1.0%)	450 0 (0.0%) 13 (2.9%)	361 0 (0.0%) 4 (1.1%)	435 0 (0.0%) 8 (1.8%)
血小板数	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 53 (53.5%)	100 0 (0.0%) 54 (54.0%)	450 0 (0.0%) 140 (31.1%)	361 0 (0.0%) 107 (29.6%)	435 1 (0.2%) 150 (34.5%)
PT (秒)	N 高値 低値	80 0 (0.0%) -	81 0 (0.0%) -	322 5 (1.1%) -	225 6 (1.7%) -	282 7 (1.6%) -
AST	N 高値 低値	99 18 (18.2%) -	100 20 (20.0%) -	450 77 (17.1%) -	361 52 (14.4%) -	435 55 (12.6%) -
ALT	N 高値 低値	99 22 (22.2%) -	100 26 (26.0%) -	450 73 (16.2%) -	361 63 (17.5%) -	435 69 (15.9%) -
総ビリルビン	N 高値 低値	99 3 (3.0%) -	100 4 (4.0%) -	450 28 (6.2%) -	361 9 (2.5%) -	435 23 (5.3%) -
ALP	N 高値 低値	99 2 (2.0%) -	100 0 (0.0%) -	450 5 (1.1%) -	361 10 (2.8%) -	435 12 (2.8%) -
総蛋白	N 高値 低値	99 2 (2.0%) 1 (1.0%)	100 4 (4.0%) 0 (0.0%)	444 3 (0.7%) 1 (0.2%)	358 6 (1.7%) 2 (0.6%)	423 9 (2.1%) 2 (0.5%)

JV15725/NV15801/NV15942: 48週投与
ハイファン「ー」は異常変動の判断を行っていないことを示す

表 2.7.4.3-19 国内外の臨床検査値異常変動の比較 (続)

臨床検査値異常変動集計
解析対象集団: SAFETY

		JV15725		NV15801		NV15942	
		盲検: PEG-IFN+RBV N=99	非盲検: PEG-IFN+RBV N=100	PEG-IFN+RBV N=451	PEG-IFN+RBV800mg N=361	PEG-IFN+RBV1000-1200mg N=436	
アルブミン	N 高値 低値	99 0 (0.0%)	100 0 (0.0%)	450 2 (0.4%)	361 3 (0.8%)	435 6 (1.4%)	
BUN	N 高値 低値	99 0 (0.0%)	100 0 (0.0%)	450 2 (0.4%)	361 6 (1.7%)	435 7 (1.6%)	
血清クレアチニン	N 高値 低値	99 0 (0.0%)	100 0 (0.0%)	450 3 (0.7%)	361 0 (0.0%)	435 2 (0.5%)	
P	N 高値 低値	99 3 (3.0%) 32 (32.3%)	100 5 (5.0%) 33 (33.0%)	450 15 (3.3%) 144 (32.0%)	361 12 (3.3%) 102 (28.3%)	435 19 (4.4%) 123 (28.3%)	
尿酸	N 高値 低値	99 1 (1.0%)	100 0 (0.0%)	450 6 (1.3%)	360 1 (0.3%)	435 9 (2.1%)	
Ca	N 高値 低値	99 0 (0.0%) 0 (0.0%)	100 0 (0.0%) 2 (2.0%)	450 1 (0.2%) 28 (6.2%)	361 0 (0.0%) 23 (6.4%)	435 0 (0.0%) 31 (7.1%)	
総コレステロール	N 高値 低値	99 0 (0.0%)	100 1 (1.0%)	450 2 (0.4%)	361 1 (0.3%)	435 1 (0.2%)	
トリグリセライド	N 高値 低値	99 28 (28.3%)	100 24 (24.0%)	450 163 (36.2%)	361 122 (33.8%)	435 136 (31.3%)	

JV15725/NV15801/NV15942: 48週投与
ハイファン「ー」は異常変動の判断を行っていないことを示す

表 2.7.4.3-19 国内外の臨床検査値異常変動の比較 (続)

臨床検査値異常変動集計 解析対象集団：SAFETY		JV15725					NV15801					NV15942				
		盲検：PEG-IFN+RBV N=99		非盲検：PEG-IFN+RBV N=100			PEG-IFN+RBV N=451		PEG-IFN+RBV800mg N=361			PEG-IFN+RBV1000-1200mg N=436				
TSH	N	99	100	100	449	448	354	430								
	高値 低値	6 (6.1%) -	4 (4.0%) -	27 (6.0%) -	32 (8.9%) -	41 (9.4%) -										
尿潜血	N	99	100	448	349	423										
	高値 低値	8 (8.1%) -	3 (3.0%) -	6 (1.3%) -	14 (3.9%) -	15 (3.4%) -										
尿糖	N	99	100	448	349	424										
	高値 低値	1 (1.0%) -	3 (3.0%) -	9 (2.0%) -	2 (0.6%) -	4 (0.9%) -										
尿蛋白	N	99	100	448	349	425										
	高値 低値	4 (4.0%) -	2 (2.0%) -	16 (3.6%) -	3 (0.8%) -	9 (2.1%) -										

JV15725/NV15801/NV15942: 48週投与
ハイファン「ー」は異常変動の判断を行っていないことを示す

2) ヘモグロビン減少発現率の比較

国内第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）と海外第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. NV15801及び NV15942）における、体重あたりのリバビリン投与量別のヘモグロビン減少発現率の比較を表 2.7.4.3-20に示した。なお、国内 JV15725試験については、二重盲検群及び非盲検群の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群における発現率を合計して示した。日本人では体重あたりのリバビリン投与量はほとんどが14 mg/kg 以下であり、海外に比べリバビリン投与量が少ないにも関わらず、ヘモグロビン減少は、8.5 g/dL 以上10 g/dL 未満が31.2%（62/199例）、8.5 g/dL 未満が3.5%（7/199例）と、海外に比して高い傾向が認められた。

2つの海外試験（プロトコール No. NV15801及び NV15942）の結果から、貧血の発現に影響する因子を検討したところ、体重あたりのリバビリン投与量以外に、年齢、性別、投与前のヘモグロビン値、投与前 ALT 値及び肝硬変が予測因子と考えられた⁴⁾。

そこで、肝硬変を除く、これらの予測因子（年齢、性別、投与前のヘモグロビン値及び投与前 ALT 値）について、国内 JV15725試験と海外 NV15801及び NV15942試験の患者背景を比較した（表 2.7.4.3-21）。投与前ヘモグロビン値は、国内では50%以上の症例で15 g/dL 未満であったのに対し、海外では約30～40%の症例が15 g/dL 未満であった。年齢は、平均年齢が日本人の方が10歳程度高く、50歳以上の割合は、日本人では60%以上、海外では約20～25%であった。性別は国内外ともほぼ同様に、男性の割合が概ね7割であった。投与前 ALT は、国内にて100 U/L 以上の症例が若干多く認められた。

国内外で背景が大きく異なると考えられた投与前ヘモグロビン値と年齢について、更に散布図を用いて国内外の試験の患者分布を比較した（図 2.7.4.3-11）。散布図からも、国内では、投与前ヘモグロビン値が低く、年齢が高いところに患者が分布していることが明らかであった。特に、国内においては、投与前のヘモグロビン値が15 g/dL 未満でかつ50歳以上の症例が全体の37.7%（75/199例）と海外に比べて多かった。

Protocol(s): JV15725/SAFETY, NV15801/SAFETY, NV15942/SAFETY

Program : \$PROD/cd10303o/s1bt001.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/s1bt001_is.jl8
02MAR2006 11:53 Page 1 of 1

表 2.7.4.3-21 国内第Ⅲ相臨床試験 (JV15725) と海外第Ⅲ相臨床試験 (NV15801, NV15942) の患者背景の比較 (安全性解析対象)

odmt001_is 肝硬変を除く患者背景集計

Protocol (s) : JV15725/SAFETY、NV15801/SAFETY、NV15942/SAFETY

	JV15725 PEG-IFN + RBV N= 199	NV15801 PEG-IFN + RBV N= 395	NV15942 48weeks PEG-IFN RBV 1000/1200mg N= 401
Sex			
MALE	136 (68.3%)	276 (69.9%)	265 (66.1%)
FEMALE	63 (31.7%)	119 (30.1%)	136 (33.9%)
Age			
N	199	395	401
Mean	52.0	42.0	42.3
S. D	9.9	9.9	10.0
Median	53.0	42.0	42.0
Min-Max	20 - 72	19 - 71	20 - 73
~29	4 (2.0%)	40 (10.1%)	33 (8.2%)
30~39	21 (10.6%)	120 (30.4%)	140 (34.9%)
40~49	49 (24.6%)	157 (39.7%)	130 (32.4%)
50~59	75 (37.7%)	60 (15.2%)	76 (19.0%)
60~69	49 (24.6%)	17 (4.3%)	20 (5.0%)
70~	1 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
ヘモグロビン量 (g/dL)			
N	199	395	401
Mean	14.76	15.32	15.49
S. D	1.22	1.12	1.11
Median	14.80	15.30	15.50
Min-Max	11.6 - 17.6	12.0 - 18.5	11.3 - 19.3
15 -	89 (44.7%)	248 (62.8%)	286 (71.3%)
14 -< 15	54 (27.1%)	104 (26.3%)	85 (21.2%)
13 -< 14	42 (21.1%)	33 (8.4%)	25 (6.2%)
12 -< 13	13 (6.5%)	10 (2.5%)	4 (1.0%)
11 -< 12	1 (0.5%)	-	1 (0.2%)
< 11	-	-	-
ALT (U/L)			
N	199	395	401
Mean	104.9	86.8	86.4
S. D	59.5	64.5	60.2
Median	92.0	63.9	67.2
Min-Max	22 - 343	31 - 641	23 - 539
< 50	34 (17.1%)	129 (32.7%)	128 (31.9%)
50 - <100	77 (38.7%)	153 (38.7%)	166 (41.4%)
100 - <200	73 (36.7%)	93 (23.5%)	81 (20.2%)
200 -	15 (7.5%)	20 (5.1%)	26 (6.5%)

JV15725は盲検PEG-IFN+RBV群、非盲検PEG-IFN+RBV群を併合。

NV15801、NV15942は肝硬変を除く (NV15801はTransition to cirrhoticも除く)。

Program : \$PROD/cd10303o/odmt001.sas / Output : \$PROD/cd10303o/reports/odmt001_is.jp8
02MAR2006 15:10 Page 1 of 1

肝硬変を除く投与前ヘモグロビン量と年齢の散布図

Protocol(s):JV15725/SAFETY, NV15801/SAFETY, NV15942/SAFETY

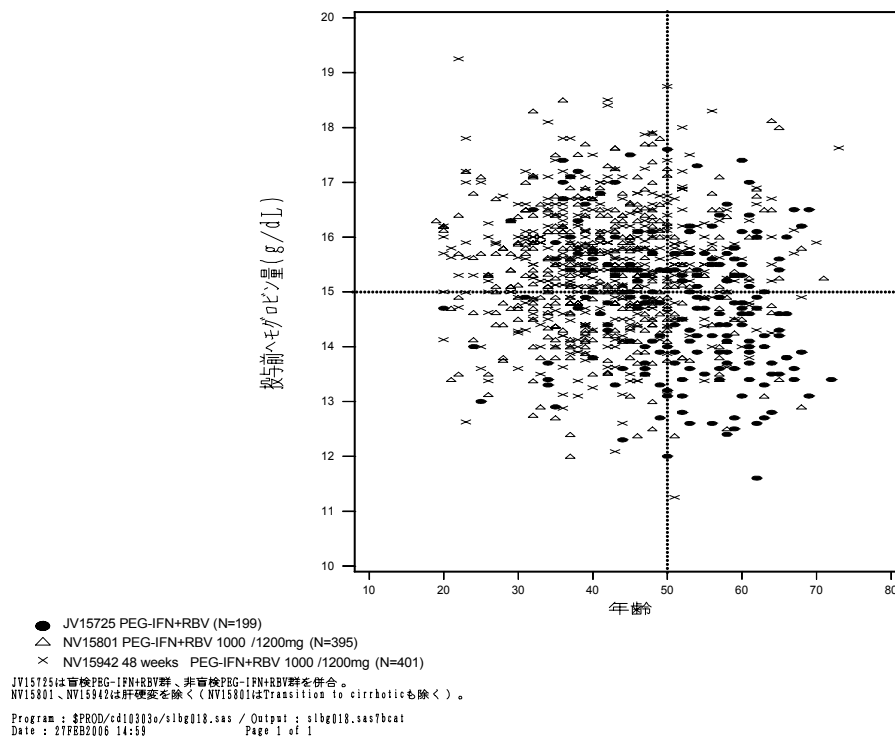


図 2.7.4.3-11 投与前ヘモグロビン値と年齢の散布図（安全性解析対象）

国内外で患者背景に違いの認められた投与前ヘモグロビン値と年齢について、国内 JV15725 試験と海外 NV15801, NV15942試験における層別のヘモグロビン減少発現率を比較した（表 2.7.4.3-22, 表 2.7.4.3-23）。その結果、国内外の試験とも投与前ヘモグロビン値が低いほど、ヘモグロビン値が10 g/dL 未満になる割合が増加した。年齢についても、年齢の上昇に伴い、ヘモグロビン値が10 g/dL 未満になる割合が増加した。

また、これらの結果から、投与前のヘモグロビン値が15 g/dL 未満でかつ高齢者においてヘモグロビン減少のリスクが高いことが予想されたことから、投与前のヘモグロビン値が15 g/dL 未満の症例の年齢別ヘモグロビン減少発現率を検討した（表 2.7.4.3-24）。その結果、国内においては、ヘモグロビン値が15 g/dL 未満でかつ50歳以上の症例が海外に比べて多く、また、これらの層ではヘモグロビン減少が高率に発現していたことから、全体として国内患者でヘモグロビン減少の割合が高くなったものと推測された。

以上、国内でヘモグロビン減少が高率であった理由として、国内試験では、貧血の発現に影響すると考えられる投与前のヘモグロビン値が15 g/dL 未満でかつ高齢者の割合が多く、これらの患者層でヘモグロビン減少が多くみられたことが、全体の発現率へ影響したと推測された。しかし、中止基準であるヘモグロビン値が8.5 g/dL 未満となる症例は全体の3.5%であり（表 2.7.4.3-20）、現行の減量基準を遵守することで、治療の継続が可能であると考えられた。

表 2.7.4.3-22 投与前へモグロビン値別のへモグロビン減少発現率の比較（安全性解析対象）

slbt004_is 肝硬変を除く投与前へモグロビン量別へモグロビン減少集計

Protocol (s) : JV15725/SAFETY、NV15801/SAFETY、NV15942/SAFETY

投与前 へモグロビン量 (g/dL)	JV15725 PEG-IFN + RBV		NV15801 PEG-IFN + RBV		NV15942 48weeks PEG-IFN + RBV 1000/1200mg	
	N	8.5-<10g/dL	<8.5g/dL	N	8.5-<10g/dL	<8.5g/dL
All Patients	199	62 (31.2%)	7 (3.5%)	395	35 (8.9%)	7 (1.8%)
15 -	89	12 (13.5%)	1 (1.1%)	248	13 (5.2%)	3 (1.2%)
14 -< 15	54	20 (37.0%)	3 (5.6%)	104	12 (11.5%)	1 (1.0%)
13 -< 14	42	21 (50.0%)	2 (4.8%)	33	7 (21.2%)	-
12 -< 13	13	8 (61.5%)	1 (7.7%)	10	3 (30.0%)	3 (30.0%)
11 -< 12	1	1 (100.0%)	-	0	-	-
< 11	0	-	-	0	-	-

JV15725は盲検PEG-IFN+RBV群、非盲検PEG-IFN+RBV群を併合。
 NV15801、NV15942は肝硬変を除く（NV15801はTransition to cirrhoticも除く）。

Program : \$PROD/cd10303o/slbt004.sas
 Output : \$PROD/cd10303o/reports/slbt004_is.jl8
 02MAR2006 11:56 Page 1 of 1

表 2.7.4.3-23 年齢別のヘモグロビン減少発現率の比較（安全性解析対象）

slbt012_is 肝硬変を除く背景因子別ヘモグロビン減少集計

Protocol(s) : JV15725/SAFETY、NV15801/SAFETY、NV15942/SAFETY

年齢 (歳)	JV15725 PEG-IFN + RBV		NV15801 PEG-IFN + RBV		NV15942 48 weeks PEG-IFN + RBV 1000/1200mg	
	N	8.5 -< 10 g/dL	N	8.5 -< 10 g/dL	N	8.5 -< 10 g/dL
All Patients	199	62 (31.2%)	395	35 (8.9%)	401	55 (13.7%)
- 29	4	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	33	3 (9.1%)
30 - 39	21	2 (9.5%)	11 (9.2%)	1 (0.8%)	140	17 (12.1%)
40 - 49	49	8 (16.3%)	9 (5.7%)	1 (0.6%)	130	16 (12.3%)
50 - 59	75	31 (41.3%)	9 (15.0%)	3 (5.0%)	76	12 (15.8%)
60 - 69	49	20 (40.8%)	5 (29.4%)	2 (11.8%)	20	7 (35.0%)
70 -	1	1 (100.0%)	0 (0%)	0 (0%)	2	0 (0%)

JV15725は盲検PEG-IFN+RBV群、非盲検PEG-IFN+RBV群を併合。
 NV15801、NV15942は肝硬変を除く（NV15801はTransition to cirrhoticも除く）。

Program : \$PROD/cd10303o/slbt012.sas
 Output : \$PROD/cd10303o/reports/slbt012_is.jl8
 02MAR2006 11:57 Page 1 of 1

表 2.7.4.3-24 投与前へモグロビン値15 g/dL未満における年齢別のヘモグロビン減少発現率の比較（安全性解析対象）

slbt017_is 肝硬変を除く投与前へモグロビン量、年齢別のヘモグロビン減少集計
Protocol(s): JV15725/SAFETY、NV15801/SAFETY、NV15942/SAFETY
投与前へモグロビン量：15g/dL未満

年齢	JV15725 PEG-IFN + RBV			NV15801 PEG-IFN + RBV			NV15942 PEG-IFN + RBV 1000/1200mg		
	N			N			N		
	8.5-<10g/dL	<8.5g/dL	6 (5.5%)	8.5-<10g/dL	<8.5g/dL	22 (15.0%)	8.5-<10g/dL	<8.5g/dL	26 (22.6%)
All Patients	110	50 (45.5%)	6 (5.5%)	147	22 (15.0%)	4 (2.7%)	115	26 (22.6%)	1 (0.9%)
- 39	10	2 (20.0%)	1 (10.0%)	62	8 (12.9%)	1 (1.6%)	51	11 (21.6%)	-
40 - 49	25	8 (32.0%)	1 (4.0%)	51	5 (9.8%)	-	38	7 (18.4%)	-
50 - 59	41	22 (53.7%)	1 (2.4%)	28	6 (21.4%)	1 (3.6%)	18	3 (16.7%)	1 (5.6%)
60 - 69	33	17 (51.5%)	3 (9.1%)	6	3 (50.0%)	2 (33.3%)	8	5 (62.5%)	-
70 -	1	1 (100.0%)	-	0	-	-	0	-	-

JV15725は盲検PEG-IFN+RBV群、非盲検PEG-IFN+RBV群を併合。
NV15801、NV15942は肝硬変を除く（NV15801はTransition to cirrhoticも除く）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）

（評価資料：5.3.5.1-1）

血圧の平均値は、PEG-IFN α -2a 単独群、PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群いずれも正常範囲内ではほぼ同様に推移し、リバビリン併用による血圧への影響は認められなかった。体重の平均値は、PEG-IFN α -2a 単独群、PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群いずれも投与中に減少傾向が認められたが、投与終了後はほぼ投与直前値まで回復した。体重の変化量を投与開始直前値と比較すると、10%以上の体重減少が認められた症例の割合は、PEG-IFN α -2a 単独群で14.9%（15/101例）であったのに対し、リバビリン併用群では22.2%（22/99例）及び22.0%（22/100例）と、リバビリン併用群で体重減少の発現率が高い傾向が認められた。二重盲検群のリバビリン併用群において、うつ病を伴う重篤な体重減少が1例に認められたが、それ以外で問題となる体重減少は認められなかった。

体温の平均値は、PEG-IFN α -2a 単独群、PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群いずれも36°C 台でほぼ同様に推移した。中等度の体温上昇（38°C 以上40°C 未満）の発現率は、PEG-IFN α -2a 単独群で33.7%（34/101例）、リバビリン併用群で22.2%（22/99例）及び26.0%（26/100例）と、リバビリン併用群において低かった。また、高度の体温上昇（40°C 以上）は、PEG-IFN α -2a 単独群、非盲検群のリバビリン併用群に各1例認められたのみで、リバビリン併用による発熱への影響は認められなかった。

脈拍数の平均値は投与後に上昇傾向が認められたが、投与前値と比較して20%以上の上昇が認められた症例はなかった。リバビリン併用による脈拍数への影響は認められなかった。

また、ほぼ全例（98.3%；295/300例）で投与2週時に心電図検査を実施したが、異常が認められた症例はなかった。

(2) 海外第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. NV15801）

（参考資料：5.3.5.1-2）

試験期間中に血圧又は心拍数の明らかな変化が認められた症例は極めて少なかった。

10%を超える体重減少が認められた症例は、PEG-IFN α -2a 単独投与群にて9%であったのに対し、PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群及び rIFN α -2b と リバビリン
カプセル 併用群では22%と多く認められた。これは食欲減退が発現した割合と比例していた。

(3) 海外第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. NV15942）

（参考資料：5.3.5.1-3）

試験期間中に血圧又は心拍数に異常が認められた症例は各群とも1%未満であった。

体重減少は24週間投与群に比し、48週間投与群で多く認められた。5～10%の体重減少は24週間投与群及び48週間投与群で同様に認められたが、10%を超える体重減少は24週間投与群（14%）に比べ、48週間投与群（20%）で多かった。

[#]：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

リバビリンの企業中核データシート（Core Data Sheet : CDS, 1.6参照）及び国内第Ⅲ相臨床試験成績を基に、以下の項目における安全性情報を記載した。

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 腎障害患者への使用：

ロシュ社における企業中核データシート（Core Data Sheet ; CDS）には、リバビリン製剤は、クレアチニンクリアランスが90 mL/分以上の対照被験者と比べ、腎機能障害患者では単回投与時の AUC_{0-t} 及び C_{max} の上昇が認められたとの報告があると記載されている。また、血清クレアチニンが2 mg/dL を超える患者又はクレアチニンクリアランス50 mL/分未満の患者において、リバビリン製剤の経口投与時のクリアランスは減少し、リバビリン血漿中濃度の増加が認められたとの報告がある。米国及び欧州においては、腎障害患者における安全性及び有効性に関するデータは不十分であるため、リバビリン投与をきわめて慎重に行い、また有害事象が発現した場合は、投与中止を含む処置を考慮することとしている。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験においては、クレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の患者はリスクが高いと考え、対象から除外したため、腎障害患者における PEG-IFN α -2a とリバビリン併用療法の安全性は検討されていない。

(2) 肝障害患者への使用

ロシュ社の CDS では、軽度、中等度、重度の肝機能障害の患者と正常な肝機能を有する対照群にリバビリンを単回投与したときの薬物動態は、肝機能障害の程度に関わらず、いずれも対照群と同様であったと報告されている。リバビリンの薬物動態に対する肝機能障害の影響が認められなかったことから、肝機能障害のある患者へのリバビリンの用量調節などは必要ないと考えられる。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験においては、肝硬変を含む肝障害患者はリスクが高いと考え、対象から除外したため、肝硬変を含む肝障害患者における PEG-IFN α -2a とリバビリン併用療法の安全性は検討されていない。

(3) 高齢患者（65歳以上）への使用

背景（年齢）別の程度別有害事象発現率集計を表 2.7.4.5.1-1 に、背景（年齢）別の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.5.1-2 に示した。

国内第Ⅲ相臨床試験のリバビリン併用群において、高齢者（65歳以上）で3例以上に発現が認められ、他の年代より発現率が10%以上高かった有害事象は、二重盲検群のリバビリン併用群では浮動性めまい、咳嗽、そう痒症 NOS であり、非盲検群のリバビリン併用群では下痢 NOS、上腹部痛、発熱、倦怠感、注射部位そう痒感、熱感、食欲減退 NOS、食欲不振、不眠症、咳嗽、鼻漏、喀痰増加、そう痒症 NOS、ほてり NOS であった。また、高齢者（65歳以上）で3例以上に発現が認められ、他の年代より発現率が10%以上高かった臨床検査値異常は、二重盲検群のリバビリン併用群ではヘマトクリット減少、血小板数減少であり、非盲検群のリバビリン併用群では赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、リンパ球数減少、AST 上昇、 γ -GTP 上昇、CRP 上昇であった（5.3.5.1-1参照）。

リバビリン併用群において発現した有害事象の程度は、高齢者と非高齢者でほぼ同様であり、重篤な有害事象の発現率も高齢者において高い傾向は認められなかった。

また、PEG-IFN α -2a 単独群とリバビリン併用群で発現率に差が認められた主な有害事象（鼻咽頭炎、下痢 NOS、全身性そう痒症、湿疹、発疹、疲労、紅斑、味覚異常、皮膚乾燥及び呼吸困難 NOS）及び臨床検査値異常（好中球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、総ビリルビン上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少及びヘマトクリット減少）について、高齢者での発現状況を検討したところ、味覚異常、血小板数減少、リンパ球数減少、白

血球数減少，赤血球数減少，ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少の発現率が高い傾向が認められた（表 2.7.4.5.1-3）。

表 2.7.4.5.1-1 背景因子別 程度別有害事象発現率集計（年齢）
（JV15725：安全性解析対象）

背景因子別 程度別有害事象発現率集計（自他覚症状）
解析対象集団：SAFETY

年齢

	N	軽度 (%)	中等度 (%)	高度 (%)	死亡につながる おそれがある (%)
盲検:PEG-IFN+Placebo					
65歳未満	83	35 (42.2%)	44 (53.0%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)
65歳以上	18	5 (27.8%)	10 (55.6%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)
盲検:PEG-IFN+RBV					
65歳未満	90	26 (28.9%)	60 (66.7%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
65歳以上	9	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非盲検:PEG-IFN+RBV					
65歳未満	91	33 (36.3%)	53 (58.2%)	5 (5.5%)	0 (0.0%)
65歳以上	9	3 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)

最高時程度が最も高い事象を集計
最高時程度が欠測の場合は発現時程度で補完

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae014_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae014_safety.jp8
07MAR2005 19:53

Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-2 背景因子別 重篤な有害事象発現率集計（年齢）
（JV15725：安全性解析対象）

背景因子別 重篤な有害事象発現率集計（自他覚症状）
解析対象集団：SAFETY

年齢

	N	重篤な事象 (%)
盲検:PEG-IFN+Placebo		
65歳未満	83	10 (12.0%)
65歳以上	18	2 (11.1%)
盲検:PEG-IFN+RBV		
65歳未満	90	9 (10.0%)
65歳以上	9	2 (22.2%)
非盲検:PEG-IFN+RBV		
65歳未満	91	9 (9.9%)
65歳以上	9	0 (0.0%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae015_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae015_safety.jp8
07MAR2005 19:53

Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
 (JV15725：安全性解析対象)

背景(年齢・体重)別 有害事象発現率集計
 解析対象集団：SAFETY

臨検異常

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
好中球数減少			
発現例数	86 (85.1%)	88 (88.9%)	90 (90.0%)
年齢			
～29歳	5/ 7 (71.4%)	3/ 4 (75.0%)	0/ 0
30歳～39歳	14/15 (93.3%)	8/ 9 (88.9%)	11/12 (91.7%)
40歳～49歳	20/22 (90.9%)	22/23 (95.7%)	22/26 (84.6%)
50歳～59歳	20/26 (76.9%)	32/38 (84.2%)	36/37 (97.3%)
60歳～69歳	24/28 (85.7%)	23/25 (92.0%)	20/24 (83.3%)
70歳～	3/ 3 (100.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	71/83 (85.5%)	79/90 (87.8%)	84/91 (92.3%)
65歳以上	15/18 (83.3%)	9/ 9 (100.0%)	6/ 9 (66.7%)
体重(投与直前値)			
50kg未満	12/14 (85.7%)	5/ 6 (83.3%)	4/ 5 (80.0%)
50kg以上60kg未満	28/32 (87.5%)	32/34 (94.1%)	19/20 (95.0%)
60kg以上70kg未満	26/30 (86.7%)	32/35 (91.4%)	39/44 (88.6%)
70kg以上80kg未満	15/20 (75.0%)	14/16 (87.5%)	18/21 (85.7%)
80kg以上	5/ 5 (100.0%)	5/ 8 (62.5%)	10/10 (100.0%)
性別			
男性	53/62 (85.5%)	54/62 (87.1%)	67/74 (90.5%)
女性	33/39 (84.6%)	34/37 (91.9%)	23/26 (88.5%)
血小板数減少			
発現例数	83 (82.2%)	76 (76.8%)	70 (70.0%)
年齢			
～29歳	3/ 7 (42.9%)	3/ 4 (75.0%)	0/ 0
30歳～39歳	11/15 (73.3%)	6/ 9 (66.7%)	8/12 (66.7%)
40歳～49歳	19/22 (86.4%)	17/23 (73.9%)	15/26 (57.7%)
50歳～59歳	21/26 (80.8%)	31/38 (81.6%)	29/37 (78.4%)
60歳～69歳	26/28 (92.9%)	19/25 (76.0%)	18/24 (75.0%)
70歳～	3/ 3 (100.0%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	66/83 (79.5%)	67/90 (74.4%)	63/91 (69.2%)
65歳以上	17/18 (94.4%)	9/ 9 (100.0%)	7/ 9 (77.8%)
体重(投与直前値)			
50kg未満	11/14 (78.6%)	5/ 6 (83.3%)	4/ 5 (80.0%)
50kg以上60kg未満	28/32 (87.5%)	27/34 (79.4%)	15/20 (75.0%)
60kg以上70kg未満	23/30 (76.7%)	26/35 (74.3%)	31/44 (70.5%)
70kg以上80kg未満	16/20 (80.0%)	12/16 (75.0%)	14/21 (66.7%)
80kg以上	5/ 5 (100.0%)	6/ 8 (75.0%)	6/10 (60.0%)
性別			
男性	53/62 (85.5%)	47/62 (75.8%)	51/74 (68.9%)
女性	30/39 (76.9%)	29/37 (78.4%)	19/26 (73.1%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae007_safety.sas
 Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae007_safety.jp8
 07FEB2005 21:12

Page 1 of 9

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

臨検異常

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
リンパ球数減少			
発現例数	42 (41.6%)	68 (68.7%)	63 (63.0%)
年齢			
～29歳	3/ 7 (42.9%)	3/ 4 (75.0%)	0/ 0
30歳～39歳	4/15 (26.7%)	4/ 9 (44.4%)	6/12 (50.0%)
40歳～49歳	8/22 (36.4%)	13/23 (56.5%)	15/26 (57.7%)
50歳～59歳	12/26 (46.2%)	27/38 (71.1%)	24/37 (64.9%)
60歳～69歳	13/28 (46.4%)	21/25 (84.0%)	17/24 (70.8%)
70歳～	2/ 3 (66.7%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	32/83 (38.6%)	60/90 (66.7%)	55/91 (60.4%)
65歳以上	10/18 (55.6%)	8/ 9 (88.9%)	8/ 9 (88.9%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	4/14 (28.6%)	4/ 6 (66.7%)	3/ 5 (60.0%)
50kg以上60kg未満	15/32 (46.9%)	24/34 (70.6%)	11/20 (55.0%)
60kg以上70kg未満	14/30 (46.7%)	28/35 (80.0%)	30/44 (68.2%)
70kg以上80kg未満	9/20 (45.0%)	7/16 (43.8%)	12/21 (57.1%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	5/ 8 (62.5%)	7/10 (70.0%)
性別			
男性	24/62 (38.7%)	41/62 (66.1%)	47/74 (63.5%)
女性	18/39 (46.2%)	27/37 (73.0%)	16/26 (61.5%)
血中ビリルビン増加			
発現例数	1 (1.0%)	14 (14.1%)	15 (15.0%)
年齢			
～29歳	0/ 7 (0.0%)	1/ 4 (25.0%)	0/ 0
30歳～39歳	0/15 (0.0%)	0/ 9 (0.0%)	4/12 (33.3%)
40歳～49歳	0/22 (0.0%)	3/23 (13.0%)	3/26 (11.5%)
50歳～59歳	1/26 (3.8%)	7/38 (18.4%)	5/37 (13.5%)
60歳～69歳	0/28 (0.0%)	3/25 (12.0%)	3/24 (12.5%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	1/83 (1.2%)	13/90 (14.4%)	15/91 (16.5%)
65歳以上	0/18 (0.0%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9 (0.0%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	0/14 (0.0%)	1/ 6 (16.7%)	0/ 5 (0.0%)
50kg以上60kg未満	0/32 (0.0%)	1/34 (2.9%)	1/20 (5.0%)
60kg以上70kg未満	1/30 (3.3%)	6/35 (17.1%)	8/44 (18.2%)
70kg以上80kg未満	0/20 (0.0%)	3/16 (18.8%)	3/21 (14.3%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	3/ 8 (37.5%)	3/10 (30.0%)
性別			
男性	1/62 (1.6%)	11/62 (17.7%)	15/74 (20.3%)
女性	0/39 (0.0%)	3/37 (8.1%)	0/26 (0.0%)

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

臨検異常

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
白血球数減少			
発現例数	88 (87.1%)	90 (90.9%)	94 (94.0%)
年齢			
～29歳	7/ 7 (100.0%)	4/ 4 (100.0%)	0/ 0
30歳～39歳	13/15 (86.7%)	9/ 9 (100.0%)	12/12 (100.0%)
40歳～49歳	20/22 (90.9%)	21/23 (91.3%)	25/26 (96.2%)
50歳～59歳	20/26 (76.9%)	33/38 (86.8%)	35/37 (94.6%)
60歳～69歳	25/28 (89.3%)	23/25 (92.0%)	21/24 (87.5%)
70歳～	3/ 3 (100.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	71/83 (85.5%)	81/90 (90.0%)	85/91 (93.4%)
65歳以上	17/18 (94.4%)	9/ 9 (100.0%)	9/ 9 (100.0%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	11/14 (78.6%)	4/ 6 (66.7%)	4/ 5 (80.0%)
50kg以上60kg未満	30/32 (93.8%)	31/34 (91.2%)	19/20 (95.0%)
60kg以上70kg未満	27/30 (90.0%)	33/35 (94.3%)	40/44 (90.9%)
70kg以上80kg未満	16/20 (80.0%)	15/16 (93.8%)	21/21 (100.0%)
80kg以上	4/ 5 (80.0%)	7/ 8 (87.5%)	10/10 (100.0%)
性別			
男性	56/62 (90.3%)	58/62 (93.5%)	71/74 (95.9%)
女性	32/39 (82.1%)	32/37 (86.5%)	23/26 (88.5%)
ヘモグロビン減少			
発現例数	50 (49.5%)	89 (89.9%)	81 (81.0%)
年齢			
～29歳	3/ 7 (42.9%)	4/ 4 (100.0%)	0/ 0
30歳～39歳	6/15 (40.0%)	5/ 9 (55.6%)	8/12 (66.7%)
40歳～49歳	7/22 (31.8%)	22/23 (95.7%)	18/26 (69.2%)
50歳～59歳	13/26 (50.0%)	35/38 (92.1%)	33/37 (89.2%)
60歳～69歳	19/28 (67.9%)	23/25 (92.0%)	21/24 (87.5%)
70歳～	2/ 3 (66.7%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	39/83 (47.0%)	80/90 (88.9%)	72/91 (79.1%)
65歳以上	11/18 (61.1%)	9/ 9 (100.0%)	9/ 9 (100.0%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	8/14 (57.1%)	6/ 6 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)
50kg以上60kg未満	14/32 (43.8%)	31/34 (91.2%)	15/20 (75.0%)
60kg以上70kg未満	19/30 (63.3%)	34/35 (97.1%)	39/44 (88.6%)
70kg以上80kg未満	8/20 (40.0%)	13/16 (81.3%)	16/21 (76.2%)
80kg以上	1/ 5 (20.0%)	5/ 8 (62.5%)	7/10 (70.0%)
性別			
男性	35/62 (56.5%)	54/62 (87.1%)	61/74 (82.4%)
女性	15/39 (38.5%)	35/37 (94.6%)	20/26 (76.9%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae007_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae007_safety.jp8
07FEB2005 21:12

Page 3 of 9

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

臨検異常

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
赤血球数減少			
発現例数	44 (43.6%)	89 (89.9%)	77 (77.0%)
年齢			
～29歳	2/ 7 (28.6%)	4/ 4 (100.0%)	0/ 0
30歳～39歳	2/15 (13.3%)	6/ 9 (66.7%)	7/12 (58.3%)
40歳～49歳	7/22 (31.8%)	22/23 (95.7%)	17/26 (65.4%)
50歳～59歳	14/26 (53.8%)	34/38 (89.5%)	32/37 (86.5%)
60歳～69歳	17/28 (60.7%)	23/25 (92.0%)	20/24 (83.3%)
70歳～	2/ 3 (66.7%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	33/83 (39.8%)	80/90 (88.9%)	69/91 (75.8%)
65歳以上	11/18 (61.1%)	9/ 9 (100.0%)	8/ 9 (88.9%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	7/14 (50.0%)	6/ 6 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)
50kg以上60kg未満	13/32 (40.6%)	30/34 (88.2%)	15/20 (75.0%)
60kg以上70kg未満	17/30 (56.7%)	34/35 (97.1%)	37/44 (84.1%)
70kg以上80kg未満	6/20 (30.0%)	13/16 (81.3%)	15/21 (71.4%)
80kg以上	1/ 5 (20.0%)	6/ 8 (75.0%)	6/10 (60.0%)
性別			
男性	29/62 (46.8%)	55/62 (88.7%)	57/74 (77.0%)
女性	15/39 (38.5%)	34/37 (91.9%)	20/26 (76.9%)
ヘマトクリット減少			
発現例数	49 (48.5%)	85 (85.9%)	78 (78.0%)
年齢			
～29歳	3/ 7 (42.9%)	4/ 4 (100.0%)	0/ 0
30歳～39歳	7/15 (46.7%)	3/ 9 (33.3%)	6/12 (50.0%)
40歳～49歳	6/22 (27.3%)	22/23 (95.7%)	19/26 (73.1%)
50歳～59歳	15/26 (57.7%)	34/38 (89.5%)	33/37 (89.2%)
60歳～69歳	16/28 (57.1%)	22/25 (88.0%)	19/24 (79.2%)
70歳～	2/ 3 (66.7%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	39/83 (47.0%)	76/90 (84.4%)	70/91 (76.9%)
65歳以上	10/18 (55.6%)	9/ 9 (100.0%)	8/ 9 (88.9%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	5/14 (35.7%)	5/ 6 (83.3%)	4/ 5 (80.0%)
50kg以上60kg未満	17/32 (53.1%)	28/34 (82.4%)	14/20 (70.0%)
60kg以上70kg未満	18/30 (60.0%)	34/35 (97.1%)	38/44 (86.4%)
70kg以上80kg未満	8/20 (40.0%)	13/16 (81.3%)	14/21 (66.7%)
80kg以上	1/ 5 (20.0%)	5/ 8 (62.5%)	8/10 (80.0%)
性別			
男性	33/62 (53.2%)	54/62 (87.1%)	59/74 (79.7%)
女性	16/39 (41.0%)	31/37 (83.8%)	19/26 (73.1%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae007_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae007_safety.jp8
07FEB2005 21:12

Page 4 of 9

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

自他覚症状

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
鼻咽頭炎			
発現例数	45 (44.6%)	29 (29.3%)	30 (30.0%)
年齢			
～29歳	4/ 7 (57.1%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	9/15 (60.0%)	2/ 9 (22.2%)	6/12 (50.0%)
40歳～49歳	11/22 (50.0%)	4/23 (17.4%)	7/26 (26.9%)
50歳～59歳	13/26 (50.0%)	14/38 (36.8%)	11/37 (29.7%)
60歳～69歳	8/28 (28.6%)	9/25 (36.0%)	6/24 (25.0%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	40/83 (48.2%)	28/90 (31.1%)	28/91 (30.8%)
65歳以上	5/18 (27.8%)	1/ 9 (11.1%)	2/ 9 (22.2%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	7/14 (50.0%)	1/ 6 (16.7%)	2/ 5 (40.0%)
50kg以上60kg未満	16/32 (50.0%)	14/34 (41.2%)	7/20 (35.0%)
60kg以上70kg未満	10/30 (33.3%)	7/35 (20.0%)	12/44 (27.3%)
70kg以上80kg未満	9/20 (45.0%)	5/16 (31.3%)	7/21 (33.3%)
80kg以上	3/ 5 (60.0%)	2/ 8 (25.0%)	2/10 (20.0%)
性別			
男性	26/62 (41.9%)	15/62 (24.2%)	23/74 (31.1%)
女性	19/39 (48.7%)	14/37 (37.8%)	7/26 (26.9%)
下痢NOS			
発現例数	36 (35.6%)	25 (25.3%)	22 (22.0%)
年齢			
～29歳	3/ 7 (42.9%)	2/ 4 (50.0%)	0/ 0
30歳～39歳	6/15 (40.0%)	1/ 9 (11.1%)	4/12 (33.3%)
40歳～49歳	6/22 (27.3%)	6/23 (26.1%)	5/26 (19.2%)
50歳～59歳	13/26 (50.0%)	11/38 (28.9%)	7/37 (18.9%)
60歳～69歳	8/28 (28.6%)	5/25 (20.0%)	6/24 (25.0%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	30/83 (36.1%)	24/90 (26.7%)	18/91 (19.8%)
65歳以上	6/18 (33.3%)	1/ 9 (11.1%)	4/ 9 (44.4%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	5/14 (35.7%)	0/ 6 (0.0%)	1/ 5 (20.0%)
50kg以上60kg未満	10/32 (31.3%)	6/34 (17.6%)	9/20 (45.0%)
60kg以上70kg未満	10/30 (33.3%)	10/35 (28.6%)	8/44 (18.2%)
70kg以上80kg未満	9/20 (45.0%)	6/16 (37.5%)	2/21 (9.5%)
80kg以上	2/ 5 (40.0%)	3/ 8 (37.5%)	2/10 (20.0%)
性別			
男性	23/62 (37.1%)	20/62 (32.3%)	14/74 (18.9%)
女性	13/39 (33.3%)	5/37 (13.5%)	8/26 (30.8%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae007_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae007_safety.jp8
07FEB2005 21:12

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

自他覚症状

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
全身性そう痒症			
発現例数	14 (13.9%)	27 (27.3%)	22 (22.0%)
年齢			
～29歳	1/ 7 (14.3%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	1/15 (6.7%)	3/ 9 (33.3%)	2/12 (16.7%)
40歳～49歳	3/22 (13.6%)	5/23 (21.7%)	5/26 (19.2%)
50歳～59歳	3/26 (11.5%)	12/38 (31.6%)	9/37 (24.3%)
60歳～69歳	6/28 (21.4%)	7/25 (28.0%)	6/24 (25.0%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	11/83 (13.3%)	25/90 (27.8%)	19/91 (20.9%)
65歳以上	3/18 (16.7%)	2/ 9 (22.2%)	3/ 9 (33.3%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	2/14 (14.3%)	1/ 6 (16.7%)	2/ 5 (40.0%)
50kg以上60kg未満	7/32 (21.9%)	8/34 (23.5%)	3/20 (15.0%)
60kg以上70kg未満	3/30 (10.0%)	9/35 (25.7%)	10/44 (22.7%)
70kg以上80kg未満	2/20 (10.0%)	4/16 (25.0%)	5/21 (23.8%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	5/ 8 (62.5%)	2/10 (20.0%)
性別			
男性	5/62 (8.1%)	18/62 (29.0%)	17/74 (23.0%)
女性	9/39 (23.1%)	9/37 (24.3%)	5/26 (19.2%)
湿疹			
発現例数	14 (13.9%)	24 (24.2%)	27 (27.0%)
年齢			
～29歳	0/ 7 (0.0%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	1/15 (6.7%)	2/ 9 (22.2%)	3/12 (25.0%)
40歳～49歳	4/22 (18.2%)	6/23 (26.1%)	8/26 (30.8%)
50歳～59歳	4/26 (15.4%)	9/38 (23.7%)	10/37 (27.0%)
60歳～69歳	4/28 (14.3%)	7/25 (28.0%)	6/24 (25.0%)
70歳～	1/ 3 (33.3%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	11/83 (13.3%)	21/90 (23.3%)	26/91 (28.6%)
65歳以上	3/18 (16.7%)	3/ 9 (33.3%)	1/ 9 (11.1%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	3/14 (21.4%)	2/ 6 (33.3%)	1/ 5 (20.0%)
50kg以上60kg未満	7/32 (21.9%)	7/34 (20.6%)	4/20 (20.0%)
60kg以上70kg未満	1/30 (3.3%)	9/35 (25.7%)	15/44 (34.1%)
70kg以上80kg未満	2/20 (10.0%)	5/16 (31.3%)	5/21 (23.8%)
80kg以上	1/ 5 (20.0%)	1/ 8 (12.5%)	2/10 (20.0%)
性別			
男性	4/62 (6.5%)	16/62 (25.8%)	21/74 (28.4%)
女性	10/39 (25.6%)	8/37 (21.6%)	6/26 (23.1%)

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

自他覚症状

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
発疹			
発現例数	14 (13.9%)	24 (24.2%)	24 (24.0%)
年齢			
～29歳	1/ 7 (14.3%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	3/15 (20.0%)	3/ 9 (33.3%)	5/12 (41.7%)
40歳～49歳	1/22 (4.5%)	7/23 (30.4%)	7/26 (26.9%)
50歳～59歳	4/26 (15.4%)	9/38 (23.7%)	7/37 (18.9%)
60歳～69歳	5/28 (17.9%)	5/25 (20.0%)	4/24 (16.7%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	11/83 (13.3%)	22/90 (24.4%)	21/91 (23.1%)
65歳以上	3/18 (16.7%)	2/ 9 (22.2%)	3/ 9 (33.3%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	2/14 (14.3%)	1/ 6 (16.7%)	1/ 5 (20.0%)
50kg以上60kg未満	6/32 (18.8%)	9/34 (26.5%)	3/20 (15.0%)
60kg以上70kg未満	4/30 (13.3%)	7/35 (20.0%)	13/44 (29.5%)
70kg以上80kg未満	2/20 (10.0%)	4/16 (25.0%)	4/21 (19.0%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	3/ 8 (37.5%)	3/10 (30.0%)
性別			
男性	6/62 (9.7%)	17/62 (27.4%)	22/74 (29.7%)
女性	8/39 (20.5%)	7/37 (18.9%)	2/26 (7.7%)
疲労			
発現例数	11 (10.9%)	23 (23.2%)	14 (14.0%)
年齢			
～29歳	2/ 7 (28.6%)	1/ 4 (25.0%)	0/ 0
30歳～39歳	1/15 (6.7%)	1/ 9 (11.1%)	0/12 (0.0%)
40歳～49歳	3/22 (13.6%)	5/23 (21.7%)	5/26 (19.2%)
50歳～59歳	3/26 (11.5%)	10/38 (26.3%)	7/37 (18.9%)
60歳～69歳	2/28 (7.1%)	6/25 (24.0%)	1/24 (4.2%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	9/83 (10.8%)	21/90 (23.3%)	12/91 (13.2%)
65歳以上	2/18 (11.1%)	2/ 9 (22.2%)	2/ 9 (22.2%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	2/14 (14.3%)	1/ 6 (16.7%)	2/ 5 (40.0%)
50kg以上60kg未満	2/32 (6.3%)	7/34 (20.6%)	2/20 (10.0%)
60kg以上70kg未満	4/30 (13.3%)	11/35 (31.4%)	6/44 (13.6%)
70kg以上80kg未満	3/20 (15.0%)	3/16 (18.8%)	3/21 (14.3%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	1/ 8 (12.5%)	1/10 (10.0%)
性別			
男性	8/62 (12.9%)	16/62 (25.8%)	8/74 (10.8%)
女性	3/39 (7.7%)	7/37 (18.9%)	6/26 (23.1%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae007_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae007_safety.jp8
07FEB2005 21:12

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

自他覚症状

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
紅斑			
発現例数	6 (5.9%)	17 (17.2%)	19 (19.0%)
年齢			
～29歳	0/ 7 (0.0%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	0/15 (0.0%)	1/ 9 (11.1%)	2/12 (16.7%)
40歳～49歳	1/22 (4.5%)	4/23 (17.4%)	8/26 (30.8%)
50歳～59歳	0/26 (0.0%)	8/38 (21.1%)	7/37 (18.9%)
60歳～69歳	5/28 (17.9%)	4/25 (16.0%)	2/24 (8.3%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	0/ 1 (0.0%)
65歳未満	3/83 (3.6%)	16/90 (17.8%)	17/91 (18.7%)
65歳以上	3/18 (16.7%)	1/ 9 (11.1%)	2/ 9 (22.2%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	2/14 (14.3%)	2/ 6 (33.3%)	0/ 5 (0.0%)
50kg以上60kg未満	0/32 (0.0%)	4/34 (11.8%)	5/20 (25.0%)
60kg以上70kg未満	3/30 (10.0%)	7/35 (20.0%)	5/44 (11.4%)
70kg以上80kg未満	0/20 (0.0%)	4/16 (25.0%)	5/21 (23.8%)
80kg以上	1/ 5 (20.0%)	0/ 8 (0.0%)	4/10 (40.0%)
性別			
男性	5/62 (8.1%)	11/62 (17.7%)	12/74 (16.2%)
女性	1/39 (2.6%)	6/37 (16.2%)	7/26 (26.9%)
味覚異常			
発現例数	4 (4.0%)	18 (18.2%)	13 (13.0%)
年齢			
～29歳	0/ 7 (0.0%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	0/15 (0.0%)	1/ 9 (11.1%)	1/12 (8.3%)
40歳～49歳	1/22 (4.5%)	2/23 (8.7%)	2/26 (7.7%)
50歳～59歳	2/26 (7.7%)	9/38 (23.7%)	7/37 (18.9%)
60歳～69歳	1/28 (3.6%)	6/25 (24.0%)	2/24 (8.3%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	3/83 (3.6%)	16/90 (17.8%)	11/91 (12.1%)
65歳以上	1/18 (5.6%)	2/ 9 (22.2%)	2/ 9 (22.2%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	1/14 (7.1%)	2/ 6 (33.3%)	1/ 5 (20.0%)
50kg以上60kg未満	2/32 (6.3%)	6/34 (17.6%)	2/20 (10.0%)
60kg以上70kg未満	1/30 (3.3%)	6/35 (17.1%)	6/44 (13.6%)
70kg以上80kg未満	0/20 (0.0%)	3/16 (18.8%)	1/21 (4.8%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	1/ 8 (12.5%)	3/10 (30.0%)
性別			
男性	2/62 (3.2%)	10/62 (16.1%)	9/74 (12.2%)
女性	2/39 (5.1%)	8/37 (21.6%)	4/26 (15.4%)

表 2.7.4.5.1-3 主な有害事象の背景（性別・年齢・体重）別有害事象発現頻度
（JV15725：安全性解析対象）（続）

背景（年齢・体重）別 有害事象発現率集計
解析対象集団：SAFETY

自他覚症状

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
皮膚乾燥			
発現例数	4 (4.0%)	14 (14.1%)	13 (13.0%)
年齢			
～29歳	0/ 7 (0.0%)	1/ 4 (25.0%)	0/ 0
30歳～39歳	1/15 (6.7%)	1/ 9 (11.1%)	0/12 (0.0%)
40歳～49歳	1/22 (4.5%)	3/23 (13.0%)	4/26 (15.4%)
50歳～59歳	1/26 (3.8%)	7/38 (18.4%)	4/37 (10.8%)
60歳～69歳	1/28 (3.6%)	2/25 (8.0%)	4/24 (16.7%)
70歳～	0/ 3 (0.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	3/83 (3.6%)	13/90 (14.4%)	11/91 (12.1%)
65歳以上	1/18 (5.6%)	1/ 9 (11.1%)	2/ 9 (22.2%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	1/14 (7.1%)	0/ 6 (0.0%)	1/ 5 (20.0%)
50kg以上60kg未満	2/32 (6.3%)	3/34 (8.8%)	3/20 (15.0%)
60kg以上70kg未満	0/30 (0.0%)	6/35 (17.1%)	5/44 (11.4%)
70kg以上80kg未満	0/20 (0.0%)	5/16 (31.3%)	2/21 (9.5%)
80kg以上	1/ 5 (20.0%)	0/ 8 (0.0%)	2/10 (20.0%)
性別			
男性	1/62 (1.6%)	11/62 (17.7%)	10/74 (13.5%)
女性	3/39 (7.7%)	3/37 (8.1%)	3/26 (11.5%)
呼吸困難NOS			
発現例数	7 (6.9%)	16 (16.2%)	17 (17.0%)
年齢			
～29歳	0/ 7 (0.0%)	0/ 4 (0.0%)	0/ 0
30歳～39歳	0/15 (0.0%)	0/ 9 (0.0%)	2/12 (16.7%)
40歳～49歳	1/22 (4.5%)	3/23 (13.0%)	3/26 (11.5%)
50歳～59歳	4/26 (15.4%)	8/38 (21.1%)	8/37 (21.6%)
60歳～69歳	1/28 (3.6%)	5/25 (20.0%)	3/24 (12.5%)
70歳～	1/ 3 (33.3%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
65歳未満	5/83 (6.0%)	15/90 (16.7%)	16/91 (17.6%)
65歳以上	2/18 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)
体重（投与直前値）			
50kg未満	0/14 (0.0%)	3/ 6 (50.0%)	1/ 5 (20.0%)
50kg以上60kg未満	3/32 (9.4%)	2/34 (5.9%)	1/20 (5.0%)
60kg以上70kg未満	3/30 (10.0%)	7/35 (20.0%)	11/44 (25.0%)
70kg以上80kg未満	1/20 (5.0%)	3/16 (18.8%)	3/21 (14.3%)
80kg以上	0/ 5 (0.0%)	1/ 8 (12.5%)	1/10 (10.0%)
性別			
男性	4/62 (6.5%)	12/62 (19.4%)	14/74 (18.9%)
女性	3/39 (7.7%)	4/37 (10.8%)	3/26 (11.5%)

国内第Ⅲ相臨床試験で認められたヘモグロビン減少及び血小板数減少の臨床検査値異常について、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）で層別した発現率を表 2.7.4.5.1-4 に示した。

二重盲検群及び非盲検群の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群について、65歳以上の高齢患者と65歳未満の非高齢患者におけるヘモグロビン減少及び血小板数減少の発現率を比較したところ、いずれの群においてもこれらの臨床検査値異常の発現率は65歳以上の高齢患者でやや高い傾向が認められた。

表 2.7.4.5.1-4 年齢で層別したヘモグロビン減少及び血小板数減少
(JV15725：安全性解析対象)

	年齢	二重盲検群		非盲検群
		PEG-IFN α -2a 単独 N=101	リバビリン併用 N=99	リバビリン併用 N=100
ヘモグロビン減少	65歳以上	61.1% (11/18)	100% (9/9)	100% (9/9)
	65歳未満	47.0% (39/83)	88.9% (80/90)	79.1% (72/91)
血小板数減少	65歳以上	94.4% (17/18)	100% (9/9)	77.8% (7/9)
	65歳未満	79.5% (66/83)	74.4% (67/90)	69.2% (63/91)

また、国内第Ⅲ相臨床試験においては、ヘモグロビン減少及び血小板数減少が認められた場合に、PEG-IFN α -2a 又はリバビリンの減量・休薬及び中止基準を設定していた。

ヘモグロビン減少により PEG-IFN α -2a の用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合と、用量変更後に投与中止に至った患者の割合について、年齢65歳以上と65歳未満に層別して表 2.7.4.5.1-5 に示した。また、ヘモグロビン減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合と、用量変更後に投与中止に至った患者の割合について、年齢65歳以上と65歳未満に層別して表 2.7.4.5.1-6 に示した。

二重盲検群及び非盲検群の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、ヘモグロビン減少により PEG-IFN α -2a の用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、年齢65歳以上の高齢患者で11.1%（1/9例）と、65歳未満の非高齢患者における2.2%（2/90例）及び4.4%（4/91例）に比し高い傾向が認められた。また、65歳以上の高齢患者で用量変更を行った2例は用量変更後に投与中止まで至ったが、いずれの症例においても PEG-IFN α -2a の休薬と投与中止が同日であったことから、用量変更後にヘモグロビン減少の改善が認められずに投与中止となったものではない。

二重盲検群及び非盲検群の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、ヘモグロビン減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、年齢65歳以上の高齢患者で55.6%（5/9例）及び44.4%（4/9例）と、65歳未満の非高齢患者における31.1%（28/90例）及び35.2%（32/91例）に比し高い傾向が認められた。しかしながら、65歳以上の高齢患者において、用量変更後に中止まで至った症例は1例のみであった。この1例（症例番号1154）については、投与6週にヘモグロビン減少（9.7 g/dL）が認められたためリバビリンを600 mg/日から400 mg/日に減量して投与継続したが、投与40週にヘモグロビン値が8.0 g/dL に低下したため中止基準に従って投与中止となった。投与中止後は、約6週でヘモグロビン値は正常値に回復した。

表 2.7.4.5.1-5 年齢で層別したヘモグロビン減少による PEG-IFN α -2a 用量変更例及び投与中止例 (JV15725 : 安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少, 血小板数減少によるPEG-IFN, リバビリンの用量変更 (減量・休薬) および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

年齢
ヘモグロビン減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101	盲検 PEG-IFN + RBV N=99	非盲検 PEG-IFN + RBV N=100
PEG-IFNの用量変更例数	65歳未満	83	90	91
	65歳以上	18	9	9
PEG-IFNの用量変更後中止例数	65歳未満	83	90	91
	65歳以上	18	9	9

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-6 年齢で層別したヘモグロビン減少によるリバビリン用量変更例及び投与中止例 (JV15725 : 安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少, 血小板数減少によるPEG-IFN, リバビリンの用量変更 (減量・休薬) および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

年齢
ヘモグロビン減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101	盲検 PEG-IFN + RBV N=99	非盲検 PEG-IFN + RBV N=100
リバビリンの用量変更例数	65歳未満	83	90	91
	65歳以上	18	9	9
リバビリンの用量変更後中止例数	65歳未満	83	90	91
	65歳以上	18	9	9

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

血小板数減少により PEG-IFN α -2a の用量変更 (休薬・減量) を行った患者の割合と, 用量変更後に投与中止に至った患者の割合について, 年齢65歳以上と65歳未満に層別して表 2.7.4.5.1-7に示した。また, 血小板数減少によりリバビリンの用量変更 (休薬・減量) を行った患者の割合と, 用量変更後に投与中止に至った患者の割合について, 年齢65歳以上と65歳未満に層別して表 2.7.4.5.1-8に示した。

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において, 血小板数減少により PEG-IFN α -2a の用量変更 (休薬・減量) を行った患者の割合は, 年齢65歳未満の非高齢患者で3.3% (3/90例) 及び6.6% (6/91例) であったが, 65歳以上の高齢患者においては認められなかった。また, 用量変更後に投与中止に至った症例は認められなかった。

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、血小板数減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、年齢65歳未満の非高齢患者において2.2%（2/90例）及び7.7%（7/91例）であったが、65歳以上の高齢者においては認められなかった。また、用量変更後に投与中止に至った症例も非高齢患者の1例に認められたのみで、高齢患者では認められなかった。

表 2.7.4.5.1-7 年齢で層別した血小板数減少による PEG-IFN α -2a 用量変更例及び投与中止例
(JV15725：安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少、血小板数減少によるPEG-IFN、リバビリンの用量変更（減量・休薬）および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

年齢
血小板数減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101		盲検 PEG-IFN + RBV N=99		非盲検 PEG-IFN + RBV N=100	
PEG-IFNの用量変更例数	65歳未満	83	9 (10.8%)	90	3 (3.3%)	91	6 (6.6%)
	65歳以上	18	2 (11.1%)	9	–	9	–
PEG-IFNの用量変更後中止例数	65歳未満	83	2 (2.4%)	90	–	91	–
	65歳以上	18	–	9	–	9	–

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-8 年齢で層別した血小板数減少によるリバビリン用量変更例及び投与中止例
(JV15725：安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少、血小板数減少によるPEG-IFN、リバビリンの用量変更（減量・休薬）および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

年齢
血小板数減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101		盲検 PEG-IFN + RBV N=99		非盲検 PEG-IFN + RBV N=100	
リバビリンの用量変更例数	65歳未満	83	9 (10.8%)	90	2 (2.2%)	91	7 (7.7%)
	65歳以上	18	2 (11.1%)	9	–	9	–
リバビリンの用量変更後中止例数	65歳未満	83	3 (3.6%)	90	–	91	1 (1.1%)
	65歳以上	18	–	9	–	9	–

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

以上のことから、年齢65歳以上の高齢患者においては、65歳未満の非高齢患者に比べ、ヘモグロビン減少及び血小板数減少の発現率が高い傾向が認められたものの、減量・休薬及び中止基準を遵守すれば投与中止に至ることはなくコントロール可能であった。したがって、年齢65

歳以上の高齢患者に対する特別な中止基準を設定する必要はないと考える。しかしながら、高齢患者では臨床検査値異常などの有害事象発現に十分な注意が必要であると考えられることから、添付文書（案）で慎重投与とすることと規定している。

(4) 小児への使用:

公表文献にて、リバビリン製剤単剤（6～10 mg/kg/日）を1～10歳の小児 HIV 感染患者に反復投与した場合の薬物動態成績が報告されており最高血中濃度やバイオアベイラビリティは成人と同様であった¹⁾。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験では、年齢20歳以上の患者を対象としたことから、小児を含む20歳未満の患者における PEG-IFN α -2a とリバビリンの安全性は評価されていない。

(5) 性別

背景（性別）別の程度別有害事象発現率集計を表 2.7.4.5.1-9に、背景（性別）別の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.5.1-10に示した。

リバビリン併用群において、男性に比し女性で発現率が10%以上高かった有害事象は、二重盲検群では便秘、嘔吐 NOS、注射部位そう痒感、熱感、膀胱炎 NOS、体重減少、食欲不振、筋硬直、頭痛 NOS 及び脱毛であり、非盲検群では回転性眩暈、嘔気、下痢 NOS、上腹部痛、嘔吐 NOS、腹部膨満、倦怠感、注射部位そう痒感、疲労、疼痛 NOS、体重減少、関節痛、筋痛、抑うつ症状及び紅斑であった。また、男性に比し女性で発現率が10%以上高かった臨床検査値異常は、二重盲検群では赤血球数減少、ヘモグロビン減少、PT（%）増加であり、非盲検群ではヘモグロビン減少、血小板数減少、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇であった。

一方、女性に比し男性で発現率が10%以上高かった有害事象は、二重盲検群では眼の異常感、下痢 NOS、発熱及び喀痰増加であり、非盲検群では発熱、鼻漏及び発疹であった。また、女性に比し男性で発現率が10%以上高かった臨床検査値異常は、二重盲検群ではヘマトクリット減少、ALT 上昇、リン低下、CRP 上昇であり、非盲検群ではヘマトクリット減少、リン低下、トリグリセライド上昇であった（5.3.5.1-1参照）。

リバビリン併用群において発現した有害事象の程度は、二重盲検群では男女間に差は認められなかったが、非盲検群で高度の有害事象の発現率が男性2.7%（2/74例）に比し女性で15.4%（4/26例）と高かった。しかしながら、発現した高度の有害事象に一定の傾向は見られなかった。また、リバビリン併用群において発現した重篤な有害事象の発現率は、二重盲検群では男女間に差は認められなかったが、非盲検群で男性6.8%（5/74例）に比し女性で15.4%（4/26例）と高かった。しかしながら、発現した重篤な有害事象に一定の傾向は見られなかった。

表 2.7.4.5.1-9 背景因子別 程度別有害事象発現率集計（性別）
 （JV15725：安全性解析対象）

背景因子別 程度別有害事象発現率集計（自他覚症状）
 解析対象集団：SAFETY

性別

	N	軽度 (%)	中等度 (%)	高度 (%)	死亡につながる おそれがある (%)
盲検: PEG-IFN+Placebo					
男	62	25 (40.3%)	33 (53.2%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)
女	39	15 (38.5%)	21 (53.8%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)
盲検: PEG-IFN+RBV					
男	62	17 (27.4%)	42 (67.7%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
女	37	12 (32.4%)	24 (64.9%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
非盲検: PEG-IFN+RBV					
男	74	28 (37.8%)	44 (59.5%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)
女	26	8 (30.8%)	14 (53.8%)	4 (15.4%)	0 (0.0%)

最高時程度が最も高い事象を集計
 最高時程度が欠測の場合は発現時程度で補完

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae014_safety.sas
 Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae014_safety.jp8
 07MAR2005 19:53

Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-10 背景因子別 重篤な有害事象発現率集計（性別）
 （JV15725：安全性解析対象）

背景因子別 重篤な有害事象発現率集計（自他覚症状）
 解析対象集団：SAFETY

性別

	N	重篤な事象 (%)
盲検: PEG-IFN+Placebo		
男	62	7 (11.3%)
女	39	5 (12.8%)
盲検: PEG-IFN+RBV		
男	62	7 (11.3%)
女	37	4 (10.8%)
非盲検: PEG-IFN+RBV		
男	74	5 (6.8%)
女	26	4 (15.4%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae015_safety.sas
 Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae015_safety.jp8
 07MAR2005 19:53

Page 1 of 1

また、PEG-IFN α -2a 単独群とリバビリン併用群で発現率に差が認められた主な有害事象及び臨床検査値異常について、男女別の発現状況を検討したところ、発疹、総ビリルビン上昇について、男性における発現率が10%以上高かった。赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少等の貧血症状の発現率は、男女間でほぼ同様であった（表 2.7.4.5.1-3）。

以上のことから、PEG-IFN α -2a とリバビリン併用療法の安全性に明らかな性別の影響は認められなかった。

(6) 体重

1) 体重別の有害事象

背景（体重）別の程度別有害事象発現率集計を表 2.7.4.5.1-11 に、背景（体重）別の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.5.1-12 に示した。

リバビリン併用群において、体重60 kg 以上の症例に比し60 kg 未満の症例で発現率が10%以上高かった有害事象は、二重盲検群では回転性眩暈、嘔気、便秘、鼻咽頭炎、背部痛、頭痛 NOS、脱毛、そう痒症 NOS であり、非盲検群では回転性眩暈、嘔気、下痢 NOS、腹痛 NOS、口内炎、嘔吐 NOS、注射部位そう痒感、上気道感染 NOS、筋痛、不眠症、咳嗽であった。また、体重60 kg 以上の症例に比し60 kg 未満の症例で発現率が10%以上高かった臨床検査値異常は、二重盲検群ではヘモグロビン減少及び血小板数減少であり、非盲検群では認められなかった（5.3.5.1-1参照）。

リバビリン併用群において発現した有害事象の程度は、体重が低い症例において中等度以上の有害事象の発現率が高い傾向が認められた。

また、リバビリン併用群において発現した重篤な有害事象の発現率は、体重が低い症例で発現率が高い傾向が認められた。

また、PEG-IFN α -2a 単独群とリバビリン併用群で発現率に差が認められた主な有害事象及び臨床検査値異常について、体重を10 kg 毎に層別し体重別の発現状況を検討したところ、血小板数減少、赤血球数減少及びヘモグロビン減少について、体重が50 kg 未満の患者における発現率が高い傾向が認められた。

表 2.7.4.5.1-11 背景因子別 程度別有害事象発現率集計（体重）
（JV15725：安全性解析対象）

背景因子別 程度別有害事象発現率集計（自他覚症状）
解析対象集団：SAFETY

体重（投与直前値）

	N	軽度 (%)	中等度 (%)	高度 (%)	死亡につながる おそれがある (%)
盲検:PEG-IFN+Placebo					
50kg未満	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
50kg以上60kg未満	32	14 (43.8%)	15 (46.9%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)
60kg以上	55	20 (36.4%)	31 (56.4%)	4 (7.3%)	0 (0.0%)
盲検:PEG-IFN+RBV					
50kg未満	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
50kg以上60kg未満	34	12 (35.3%)	21 (61.8%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
60kg以上	59	17 (28.8%)	39 (66.1%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)
非盲検:PEG-IFN+RBV					
50kg未満	5	0 (0.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)
50kg以上60kg未満	20	5 (25.0%)	13 (65.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)
60kg以上	75	31 (41.3%)	41 (54.7%)	3 (4.0%)	0 (0.0%)

最高時程度が最も高い事象を集計
最高時程度が欠測の場合は発現時程度で補完

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae014_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae014_safety.jp8
07MAR2005 19:53

表 2.7.4.5.1-12 背景因子別 重篤な有害事象発現率集計（体重）
（JV15725：安全性解析対象）

背景因子別 重篤な有害事象発現率集計（自他覚症状）
解析対象集団：SAFETY

体重（投与直前値）

	N	重篤な事象 (%)
盲検: PEG-IFN+Placebo		
50kg未満	14	1 (7.1%)
50kg以上60kg未満	32	4 (12.5%)
60kg以上	55	7 (12.7%)
盲検: PEG-IFN+RBV		
50kg未満	6	1 (16.7%)
50kg以上60kg未満	34	4 (11.8%)
60kg以上	59	6 (10.2%)
非盲検: PEG-IFN+RBV		
50kg未満	5	1 (20.0%)
50kg以上60kg未満	20	4 (20.0%)
60kg以上	75	4 (5.3%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae015_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae015_safety.jp8
07MAR2005 19:53 Page 1 of 1

2) 体重別の臨床検査値異常

国内第Ⅲ相臨床試験で認められた血小板数減少、赤血球数減少及びヘモグロビン減少の臨床検査値異常について、体重50 kg 未満と50 kg 以上で層別した発現率を表 2.7.4.5.1-13に示した。

二重盲検群及び非盲検群の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群について、体重50 kg 以上の患者と50 kg 未満の患者における血小板数減少、赤血球数減少及びヘモグロビン減少の発現率を比較したところ、いずれの群においてもこれらの臨床検査値異常の発現率は50 kg 未満の患者でやや高い傾向が認められた。

表 2.7.4.5.1-13 体重で層別した血小板数減少、赤血球数減少及びヘモグロビン減少
（JV15725：安全性解析対象）

	体重	二重盲検群		非盲検群
		PEG-IFN α -2a 単独 N=101	リバビリン併用 N=99	リバビリン併用 N=100
血小板数減少	50 kg 未満	78.6% (11/14)	83.3% (5/6)	80.0% (4/5)
	50 kg 以上	82.8% (72/87)	76.3% (71/93)	69.5% (66/95)
赤血球数減少	50 kg 未満	50.0% (7/14)	100% (6/6)	80.0% (4/5)
	50 kg 以上	42.5% (37/87)	89.2% (83/93)	76.8% (73/95)
ヘモグロビン減少	50 kg 未満	57.1% (8/14)	100% (6/6)	80.0% (4/5)
	50 kg 以上	48.3% (42/87)	89.2% (83/93)	81.1% (77/95)

また、国内第Ⅲ相臨床試験においては、血小板数減少及びヘモグロビン減少が認められた場合に、PEG-IFN α -2a 又はリバビリンの減量・休薬及び中止基準を設定していた。赤血球数減少による減量・休薬及び中止基準については、ヘモグロビン減少の基準で補えると判断し設定は

しなかったが、主治医の判断で用量変更可能とした。

血小板数減少により PEG-IFN α -2a の用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合と、用量変更後に投与中止に至った患者の割合について、体重50 kg 未満と50 kg 以上に層別して表 2.7.4.5.1-14に示した。また、同様に、血小板数減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合と、用量変更後に投与中止に至った患者の割合について、体重50 kg 未満と50 kg 以上に層別して表 2.7.4.5.1-15に示した。

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、血小板数減少により PEG-IFN α -2a の用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、体重50 kg 未満の患者で16.7%（1/6例）及び20.0%（1/5例）と、50 kg 以上の患者における2.2%（2/93例）及び5.3%（5/95例）に比し高い傾向が認められた。しかしながら、体重に関係なく、血小板数減少により用量変更後に中止まで至った症例は認められなかった。

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、血小板数減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、体重50 kg 未満の患者で16.7%（1/6例）及び40.0%（2/5例）と、50 kg 以上の患者における1.1%（1/93例）及び5.3%（5/95例）に比し高い傾向が認められた。しかしながら、体重50 kg 未満の患者において、用量変更後に中止まで至った症例は1例のみであった。この1例（症例番号2116）については、投与6週にヘモグロビン減少が認められ、リバビリン用量を減量（600 mg/日→400 mg/日）して投与継続していたが、投与40週目の検査で64,000/mm³であった血小板数が、投与44週目の検査時には17,000/mm³まで急激に減少したため、両剤の減量・休薬の処置をすることなく投与中止に至った症例である。

表 2.7.4.5.1-14 体重で層別した血小板数減少による PEG-IFN α -2a 用量変更例及び投与中止例
(JV15725：安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少、血小板数減少によるPEG-IFN、リバビリンの用量変更（減量・休薬）および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

体重
血小板数減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101		盲検 PEG-IFN + RBV N=99		非盲検 PEG-IFN + RBV N=100	
PEG-IFNの用量変更例数	50kg未満	14	1 (7.1%)	6	1 (16.7%)	5	1 (20.0%)
	50kg以上	87	10 (11.5%)	93	2 (2.2%)	95	5 (5.3%)
PEG-IFNの用量変更後中止例数	50kg未満	14	-	6	-	5	-
	50kg以上	87	2 (2.3%)	93	-	95	-

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-15 体重で層別した血小板数減少によるリバビリン用量変更例及び投与中止例
(JV15725 : 安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少、血小板数減少によるPEG-IFN、リバビリンの用量変更（減量・休薬）および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

体重
血小板数減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101		盲検 PEG-IFN + RBV N=99		非盲検 PEG-IFN + RBV N=100	
リバビリンの用量変更例数	50kg未満	14	1 (7.1%)	6	1 (16.7%)	5	2 (40.0%)
	50kg以上	87	10 (11.5%)	93	1 (1.1%)	95	5 (5.3%)
リバビリンの用量変更後中止例数	50kg未満	14	-	6	-	5	1 (20.0%)
	50kg以上	87	3 (3.4%)	93	-	95	-

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

ヘモグロビン減少により PEG-IFN α -2a の用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合と、用量変更後に投与中止に至った患者の割合について、体重50 kg 未満と50 kg 以上に層別して表 2.7.4.5.1-16に示した。また、ヘモグロビン減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合と、用量変更後に投与中止に至った患者の割合について、体重50 kg 未満と50 kg 以上に層別して表 2.7.4.5.1-17に示した。

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、ヘモグロビン減少により PEG-IFN α -2a の用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、体重50 kg 以上の患者において3.2%（3/93例）及び5.3%（5/95例）に認められたが、50 kg 未満の患者においては認められなかった。

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、ヘモグロビン減少によりリバビリンの用量変更（休薬・減量）を行った患者の割合は、体重50 kg 未満の患者で83.3%（5/6例）及び60.0%（3/5例）と、50 kg 以上の患者における30.1%（28/93例）及び34.7%（33/95例）に比し高い傾向が認められた。しかしながら、体重50 kg 未満の患者において、用量変更後に中止まで至った症例は1例のみであった。この1例（症例番号1062）については、投与2週目に10.5 g/dL であったヘモグロビン値が、投与4週目の検査時に8.2 g/dL まで低下したため、当日朝のリバビリン服薬をもって投与終了となったことから、両剤の休薬・減量を行う前に治験薬の投与中止に至った症例である。

表 2.7.4.5.1-16 体重で層別したヘモグロビン減少による PEG-IFN α -2a 用量変更例及び投与中止例 (JV15725 : 安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少, 血小板数減少によるPEG-IFN, リバビリンの用量変更 (減量・休薬) および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

体重
ヘモグロビン減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101	盲検 PEG-IFN + RBV N=99	非盲検 PEG-IFN + RBV N=100
PEG-IFNの用量変更例数	50kg未満	14	6	5
	50kg以上	87	93 (3.2%)	95 (5.3%)
PEG-IFNの用量変更後中止例数	50kg未満	14	6	5
	50kg以上	87	93 (3.2%)	95 (5.3%)

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-17 体重で層別したヘモグロビン減少によるリバビリン用量変更例及び投与中止例 (JV15725 : 安全性解析対象)

oext001_725_safety 背景因子別ヘモグロビン減少, 血小板数減少によるPEG-IFN, リバビリンの用量変更 (減量・休薬) および中止例数の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

体重
ヘモグロビン減少

		盲検 PEG-IFN + Placebo N=101	盲検 PEG-IFN + RBV N=99	非盲検 PEG-IFN + RBV N=100
リバビリンの用量変更例数	50kg未満	14 (7.1%)	6 (83.3%)	5 (60.0%)
	50kg以上	87 (3.4%)	93 (30.1%)	95 (34.7%)
リバビリンの用量変更後中止例数	50kg未満	14	6 (16.7%)	5
	50kg以上	87	93 (4.3%)	95 (5.3%)

Program : \$PROD/cd10303o/oext001_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/oext001_725_safety.jp8
22FEB2006 17:17 Page 1 of 1

なお、赤血球数減少により PEG-IFN α -2a 又はリバビリンの用量変更 (休薬・減量) を行った患者は認められなかった。

一方、国内 JV15725試験において、体重50 kg 未満の患者に対する PEG-IFN α -2a とリバビリン併用療法のウイルス学的効果は、症例数が少ないものの、二重盲検群で66.7% (4/6例) 及び非盲検群で40.0% (2/5例) と、低体重患者においても有効性が認められた。

以上、体重50 kg 未満の患者においては、50 kg 以上の患者に比べ、血小板数減少、赤血球数減少及びヘモグロビン減少の発現率が高く、用量変更率が高い傾向が認められた。しかしながら、投与中は減量・休薬及び中止基準を遵守すれば投与中止に至ることはなく、コントロール可能であった。また、体重50 kg 未満の患者に対するウイルス学的効果は、症例数が少ないも

の、二重盲検群で66.7% (4/6例) 及び非盲検群で40.0% (2/5例) であった。これらの患者では、PEG-IFN α -2a とリバビリンの投与中に血球系の臨床検査値異常が発現するリスクが高いと考えられるが、ウイルス学的効が期待できるベネフィットを考慮すれば、用量は妥当であると考ええる。しかしながら、体重50 kg 未満の患者では、血球系の臨床検査値異常などの有害事象発現に十分な注意が必要であると考えられることから、添付文書（案）で慎重投与とすることと規定している。

3) リバビリン用量変更時期と理由

国内第Ⅲ相臨床試験の PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群において、体重が50 kg 未満であった症例は盲検群で6.1% (6/99例) , 非盲検群で5.0% (5/100例) であった。これらの症例のうち、盲検群で5例、非盲検群で5例の計10例が、何らかの有害事象により投与中にリバビリンの用量変更（減量又は中止）を行った。これら10例におけるリバビリン初回用量変更時期と変更理由を表 2.7.4.5.1-18に示した。

ヘモグロビン減少によるリバビリンの用量変更時期は29日から113日と、症例数は少ないものの用量変更時期に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-18 体重50 kg 未満の患者におけるリバビリン用量変更時期と理由

症例番号		性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	リバビリン 用量変更時期	リバビリン 用量変更理由	48週間投与
盲検群	1033	女性	65	49.0	29日（減量）	ヘモグロビン減少	完遂
	1062	女性	54	49.3	29日（中止）	ヘモグロビン減少	29日中止
	1079	女性	61	43.5	29日（減量）	ヘモグロビン減少	完遂
	1145	女性	63	48.0	57日（減量）	ヘモグロビン減少	完遂
	1155	女性	44	48.2	55日（減量）	ヘモグロビン減少	完遂
非盲検群	2083	女性	67	42.0	68日（中止）	うつ病	68日中止
	2099	女性	44	46.5	64日（減量）	ヘモグロビン減少	完遂
	2105	女性	64	49.3	113日（減量）	ヘモグロビン減少	完遂
	2107	女性	61	42.1	16日（中止）	心室性期外収縮	16日中止
	2116	女性	53	48.7	44日（減量）	ヘモグロビン減少	310日中止 (血小板数減少)

また、血小板数減少、赤血球数減少又はヘモグロビン減少によるリバビリンの用量変更（休薬、減量又は中止）時期について、体重50 kg 未満の患者と50 kg 以上の患者で比較し表 2.7.4.5.1-19に示した。

血小板数減少、赤血球数減少又はヘモグロビン減少によるリバビリンの用量変更時期は、盲検群、非盲検群いずれにおいても、体重50 kg 以上の患者では4週以前から認められたが、体重50 kg 未満の患者では症例数が少ないものの、4週以降24週までの期間に認められており、50 kg 未満の症例において用量変更時期が早まる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-19 体重別のリバビリンの用量変更（休薬、減量又は中止）時期

omtt101_725_safety 体重別血小板減少、赤血球減少またはヘモグロビン減少によるリバビリン初回投与量変更時期の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

投与群： 盲検 PEG-IFN + RBV

	N	1w (1-7)	2w (8-14)	~4w (15-28)	~8w (29-56)	~12w (57-84)	~24w (85-168)	~48w (169-336)
ALL	27	-	-	1 (3.7)	6 (22.2)	8 (29.6)	2 (7.4)	10 (37.0)
50kg未満	5	-	-	-	4 (80.0)	1 (20.0)	-	-
50kg以上	22	-	-	1 (4.5)	2 (9.1)	7 (31.8)	2 (9.1)	10 (45.5)

Program : \$PROD/cd10303o/omtt101_725.sas / Output : \$PROD/cd10303o/reports/omtt101_725_safety.jl8
09JUN2006 10:46

Page 1 of 2

omtt101_725_safety 体重別血小板減少、赤血球減少またはヘモグロビン減少によるリバビリン初回投与量変更時期の集計

Safety Population
Protocol(s): JV15725

投与群： 非盲検 PEG-IFN + RBV

	N	1w (1-7)	2w (8-14)	~4w (15-28)	~8w (29-56)	~12w (57-84)	~24w (85-168)	~48w (169-336)
ALL	29	-	-	2 (6.9)	9 (31.0)	4 (13.8)	8 (27.6)	6 (20.7)
50kg未満	3	-	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	-
50kg以上	26	-	-	2 (7.7)	8 (30.8)	3 (11.5)	7 (26.9)	6 (23.1)

Program : \$PROD/cd10303o/omtt101_725.sas / Output : \$PROD/cd10303o/reports/omtt101_725_safety.jl8
09JUN2006 10:46

Page 2 of 2

以上より、PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群における体重50 kg 未満の症例において、ヘモグロビン減少によるリバビリン用量変更時期は、症例数は少ないものの29日から113日と一定の傾向は認められなかった。また、血小板数減少、赤血球数減少又はヘモグロビン減少によるリバビリンの用量変更時期について、体重50 kg 未満の患者と50 kg 以上の患者で比較したところ、50 kg 未満の症例において用量変更時期が早まる傾向は認められなかった。更に、体重50 kg 未満の症例において、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

したがって、国内 JV15725試験にて今回検討した用法・用量が不適切であるとは言いきれず、必ずしも体重50 kg 未満の患者に対し別途用法・用量を設定する必要はないと思われる。なお、体重が50 kg 未満の患者においては、血小板減少、赤血球減少及びヘモグロビン減少の有害事象の発現率が高いことから、添付文書の使用上の注意にて50 kg 未満の患者は慎重投与として注意喚起していきたいと考える。

(7) 体重あたりのリバビリン投与量

主な有害事象及び臨床検査値異常について、体重あたりのリバビリン投与量別有害事象発現頻度を表 2.7.4.5.1-20に示した。

国内第Ⅲ相臨床試験におけるリバビリンの割付用量を体重あたりの投与量 (mg/kg) に換算し、各投与量における有害事象発現率を検討した。PEG-IFN α -2a 単独群とリバビリン併用群で発現率に差が認められた主な有害事象及び臨床検査値異常について、体重あたりのリバビリン投与量と有害事象発現率を検討した結果、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少について、体重あたりのリバビリン投与量が高くなると発現率が高くなる傾向が認められたが、他の事象では体重あたりのリバビリン投与量と有害事象発現率との間に明確な関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-20 主な有害事象の体重あたりのリバビリン投与量 (mg/kg) 別有害事象発現率
(JV15725 : 安全性解析対象)

体重あたりRBV投与量別 有害事象発現率
解析対象集団 : SAFETY

臨検異常

事象名 体重あたりRBV投与量	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
好中球数減少 発現例数	86 (85.1%)	88 (88.9%)	90 (90.0%)
11mg/kg未満	29/34 (85.3%)	17/21 (81.0%)	31/34 (91.2%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	20/25 (80.0%)	39/42 (92.9%)	22/24 (91.7%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	28/31 (90.3%)	22/26 (84.6%)	31/35 (88.6%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	8/10 (80.0%)	10/10 (100.0%)	5/ 5 (100.0%)
14mg/kg以上	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
血小板数減少 発現例数	83 (82.2%)	76 (76.8%)	70 (70.0%)
11mg/kg未満	27/34 (79.4%)	14/21 (66.7%)	23/34 (67.6%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	22/25 (88.0%)	33/42 (78.6%)	17/24 (70.8%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	24/31 (77.4%)	20/26 (76.9%)	26/35 (74.3%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	9/10 (90.0%)	9/10 (90.0%)	3/ 5 (60.0%)
14mg/kg以上	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
リンパ球数減少 発現例数	42 (41.6%)	68 (68.7%)	63 (63.0%)
11mg/kg未満	13/34 (38.2%)	9/21 (42.9%)	21/34 (61.8%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	12/25 (48.0%)	31/42 (73.8%)	13/24 (54.2%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	13/31 (41.9%)	20/26 (76.9%)	25/35 (71.4%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	4/10 (40.0%)	8/10 (80.0%)	3/ 5 (60.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
血中ビリルビン増加 発現例数	1 (1.0%)	14 (14.1%)	15 (15.0%)
11mg/kg未満	0/34 (0.0%)	3/21 (14.3%)	2/34 (5.9%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	0/25 (0.0%)	4/42 (9.5%)	3/24 (12.5%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	1/31 (3.2%)	5/26 (19.2%)	9/35 (25.7%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	0/10 (0.0%)	2/10 (20.0%)	1/ 5 (20.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
白血球数減少 発現例数	88 (87.1%)	90 (90.9%)	94 (94.0%)
11mg/kg未満	31/34 (91.2%)	17/21 (81.0%)	33/34 (97.1%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	20/25 (80.0%)	41/42 (97.6%)	24/24 (100.0%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	28/31 (90.3%)	23/26 (88.5%)	32/35 (91.4%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	9/10 (90.0%)	9/10 (90.0%)	4/ 5 (80.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
ヘモグロビン減少 発現例数	50 (49.5%)	89 (89.9%)	81 (81.0%)
11mg/kg未満	13/34 (38.2%)	15/21 (71.4%)	22/34 (64.7%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	12/25 (48.0%)	38/42 (90.5%)	22/24 (91.7%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	18/31 (58.1%)	26/26 (100.0%)	32/35 (91.4%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	6/10 (60.0%)	10/10 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)
14mg/kg以上	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)

zae007_safety. sasで取り上げた事象を集計

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae012a_safety. sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae012a_safety. jp8
17FEB2005 18:30

表 2.7.4.5.1-20 主な有害事象の体重あたりのリバビリン投与量 (mg/kg) 別有害事象発現率
(JV15725 : 安全性解析対象) (続)

体重あたりRBV投与量別 有害事象発現率
解析対象集団 : SAFETY

臨検異常

事象名 体重あたりRBV投与量	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
赤血球数減少 発現例数	44 (43.6%)	89 (89.9%)	77 (77.0%)
11mg/kg未満	10/34 (29.4%)	16/21 (76.2%)	20/34 (58.8%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	12/25 (48.0%)	37/42 (88.1%)	21/24 (87.5%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	14/31 (45.2%)	26/26 (100.0%)	31/35 (88.6%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	7/10 (70.0%)	10/10 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)
14mg/kg以上	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
ヘマトクリット減少 発現例数	49 (48.5%)	85 (85.9%)	78 (78.0%)
11mg/kg未満	14/34 (41.2%)	15/21 (71.4%)	21/34 (61.8%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	14/25 (56.0%)	35/42 (83.3%)	21/24 (87.5%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	14/31 (45.2%)	25/26 (96.2%)	31/35 (88.6%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	7/10 (70.0%)	10/10 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)

zae007_safety.sasで取り上げた事象を集計

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae012a_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae012a_safety.jp8
17FEB2005 18:30

Page 2 of 4

表 2.7.4.5.1-20 主な有害事象の体重あたりのリバビリン投与量 (mg/kg) 別有害事象発現率
(JV15725 : 安全性解析対象) (続)

体重あたりRBV投与量別 有害事象発現率
解析対象集団 : SAFETY

自他覚症状

事象名 体重あたりRBV投与量	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
鼻咽頭炎 発現例数	45 (44.6%)	29 (29.3%)	30 (30.0%)
11mg/kg未満	18/34 (52.9%)	9/21 (42.9%)	11/34 (32.4%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	9/25 (36.0%)	12/42 (28.6%)	8/24 (33.3%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	14/31 (45.2%)	8/26 (30.8%)	8/35 (22.9%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	4/10 (40.0%)	0/10 (0.0%)	2/ 5 (40.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
下痢NOS 発現例数	36 (35.6%)	25 (25.3%)	22 (22.0%)
11mg/kg未満	12/34 (35.3%)	7/21 (33.3%)	10/34 (29.4%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	9/25 (36.0%)	8/42 (19.0%)	2/24 (8.3%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	11/31 (35.5%)	7/26 (26.9%)	9/35 (25.7%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	4/10 (40.0%)	3/10 (30.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)
全身性そう痒症 発現例数	14 (13.9%)	27 (27.3%)	22 (22.0%)
11mg/kg未満	6/34 (17.6%)	5/21 (23.8%)	6/34 (17.6%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	2/25 (8.0%)	11/42 (26.2%)	8/24 (33.3%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	4/31 (12.9%)	8/26 (30.8%)	8/35 (22.9%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	1/10 (10.0%)	3/10 (30.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
湿疹 発現例数	14 (13.9%)	24 (24.2%)	27 (27.0%)
11mg/kg未満	6/34 (17.6%)	4/21 (19.0%)	8/34 (23.5%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	3/25 (12.0%)	11/42 (26.2%)	7/24 (29.2%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	4/31 (12.9%)	6/26 (23.1%)	11/35 (31.4%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	1/10 (10.0%)	3/10 (30.0%)	1/ 5 (20.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
発疹 発現例数	14 (13.9%)	24 (24.2%)	24 (24.0%)
11mg/kg未満	6/34 (17.6%)	8/21 (38.1%)	8/34 (23.5%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	3/25 (12.0%)	10/42 (23.8%)	5/24 (20.8%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	4/31 (12.9%)	4/26 (15.4%)	11/35 (31.4%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	1/10 (10.0%)	2/10 (20.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
疲労 発現例数	11 (10.9%)	23 (23.2%)	14 (14.0%)
11mg/kg未満	2/34 (5.9%)	3/21 (14.3%)	2/34 (5.9%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	5/25 (20.0%)	9/42 (21.4%)	5/24 (20.8%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	3/31 (9.7%)	7/26 (26.9%)	5/35 (14.3%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	1/10 (10.0%)	4/10 (40.0%)	1/ 5 (20.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	1/ 2 (50.0%)

zae007_safety.sasで取り上げた事象を集計

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae012a_safety.sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae012a_safety.jp8
17FEB2005 18:30

表 2.7.4.5.1-20 主な有害事象の体重あたりのリバビリン投与量 (mg/kg) 別有害事象発現率
(JV15725 : 安全性解析対象) (続)

体重あたりRBV投与量別 有害事象発現率
解析対象集団 : SAFETY

自他覚症状

事象名 体重あたりRBV投与量	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
紅斑			
発現例数	6 (5.9%)	17 (17.2%)	19 (19.0%)
11mg/kg未満	0/34 (0.0%)	1/21 (4.8%)	11/34 (32.4%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	1/25 (4.0%)	9/42 (21.4%)	3/24 (12.5%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	3/31 (9.7%)	4/26 (15.4%)	5/35 (14.3%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	1/10 (10.0%)	3/10 (30.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
味覚異常			
発現例数	4 (4.0%)	18 (18.2%)	13 (13.0%)
11mg/kg未満	1/34 (2.9%)	3/21 (14.3%)	2/34 (5.9%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	1/25 (4.0%)	8/42 (19.0%)	4/24 (16.7%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	2/31 (6.5%)	4/26 (15.4%)	7/35 (20.0%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	0/10 (0.0%)	3/10 (30.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
皮膚乾燥			
発現例数	4 (4.0%)	14 (14.1%)	13 (13.0%)
11mg/kg未満	1/34 (2.9%)	4/21 (19.0%)	3/34 (8.8%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	1/25 (4.0%)	4/42 (9.5%)	4/24 (16.7%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	2/31 (6.5%)	4/26 (15.4%)	6/35 (17.1%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	0/10 (0.0%)	2/10 (20.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)
呼吸困難NOS			
発現例数	7 (6.9%)	16 (16.2%)	17 (17.0%)
11mg/kg未満	1/34 (2.9%)	3/21 (14.3%)	4/34 (11.8%)
11mg/kg以上12mg/kg未満	4/25 (16.0%)	4/42 (9.5%)	5/24 (20.8%)
12mg/kg以上13mg/kg未満	2/31 (6.5%)	7/26 (26.9%)	8/35 (22.9%)
13mg/kg以上14mg/kg未満	0/10 (0.0%)	2/10 (20.0%)	0/ 5 (0.0%)
14mg/kg以上	0/ 1 (0.0%)	0/ 0	0/ 2 (0.0%)

zae007_safety. sasで取り上げた事象を集計

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae012a_safety. sas
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae012a_safety. jp8
17FEB2005 18:30

Page 4 of 4

また、国内第Ⅲ相臨床試験における PEG-IFN α -2a とリバビリン併用群のヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少及びリンパ球数減少発現率について、リバビリン初回投与量別に体重（割付時）5 kg ごとに層別して表 2.7.4.5.1-21～表 2.7.4.5.1-24に示した。

なお、ヘモグロビン減少については検査値が10 g/dL 未満に減少した症例を集計し、ヘマトクリット減少、赤血球数減少及びリンパ球数減少については治験担当医師により有害事象として判定された事象を集計した。

ヘモグロビン減少の発現率は、初回投与量の中で低体重になるに従い、すなわち体重あたりの投与量 (mg/kg) の増加に伴い増加する傾向が認められた。特に、体重50 kg 以下の患者群において高い発現率を示し、二重盲検群及び非盲検群を合わせて40 kg 超45 kg 以下で50.0% (1/2例)、45 kg 超50 kg 以下で80.0% (8/10例) であった。また、体重50 kg 以下の患者でヘモグロビン減少が発現した9症例は、いずれもプロトコールにて定めた減量基準を遵守することにより中止基準の8.5 g/dL 未満に至ることはなかった。なお、体重50 kg 以下以外の患者群では、

いずれの体重層においても50%以下の発現率であった。

ヘマトクリット減少及び赤血球数減少の発現率は、ヘモグロビン減少の発現率と同様に、体重50 kg 以下の患者において高い傾向が認められ、いずれの投与量においても、体重あたりの投与量 (mg/kg) が高くなると発現率も高くなる傾向が認められた。

一方、リンパ球数減少の発現率については、リバビリン初回投与量別に体重5 kg ごとに層別したいずれの体重層において、ほぼ同様であった。

表 2.7.4.5.1-21 リバビリン初回投与量別・体重別のヘモグロビン減少発現率

slbt105_725_safety リバビリン初回割付量 (割付時体重) 別ヘモグロビン減少集計 (10未満 (g/dL))

Safety Population
Protocol(s): JV15725

体重 (kg)	リバビリン初回投与量		盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 99)	非盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 100)	合計 (N= 199)
	(mg/日)	(mg/kg/日)	10g/dL未満	10g/dL未満	10g/dL未満
40超 45以下	600	13.3以上15.0未満	-(0/ 0)	50.0% (1/ 2)	50.0% (1/ 2)
45超 50以下		12.0以上13.3未満	71.4% (5/ 7)	100.0% (3/ 3)	80.0% (8/ 10)
50超 55以下		10.9以上12.0未満	43.5% (10/ 23)	60.0% (3/ 5)	46.4% (13/ 28)
55超 60以下		10.0以上10.9未満	20.0% (2/ 10)	33.3% (5/ 15)	28.0% (7/ 25)
60超 65以下	800	12.3以上13.3未満	34.8% (8/ 23)	42.9% (9/ 21)	38.6% (17/ 44)
65超 70以下		11.4以上12.3未満	25.0% (3/ 12)	40.0% (10/ 25)	35.1% (13/ 37)
70超 75以下		10.7以上11.4未満	20.0% (3/ 15)	22.2% (2/ 9)	20.8% (5/ 24)
75超 80以下		10.0以上10.7未満	-(0/ 2)	27.3% (3/ 11)	23.1% (3/ 13)
80超 85以下	1000	11.8以上12.5未満	33.3% (1/ 3)	-(0/ 5)	12.5% (1/ 8)
85超 90以下		11.1以上11.8未満	-(0/ 2)	50.0% (1/ 2)	25.0% (1/ 4)
90超 95以下		10.5以上11.1未満	-(0/ 2)	-(0/ 0)	-(0/ 2)
95超 100以下		10.0以上10.5未満	-(0/ 0)	-(0/ 1)	-(0/ 1)
100超		10.0未満	-(0/ 0)	-(0/ 1)	-(0/ 1)
合計			32.3% (32/ 99)	37.0% (37/100)	34.7% (69/199)

Program : \$PROD/cd10303o/slbt105_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/slbt105_725_safety.jl8
21JUN2006 11:15 Page 1 of 1

表 2.7.4.5.1-22 リバビリン初回投与量別・体重別のヘマトクリット減少発現率

saet101_725_safety リバビリン初回割付量（割付時体重）別有害事象集計（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少、リンパ球減少）

Safety Population
Protocol(s):JV15725

事象名：ヘマトクリット減少

体重 (kg)	リバビリン初回投与量 (mg/日) (mg/kg/日)	盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 99)	非盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 100)	合計 (N= 199)
40超 45以下	600 13.3以上15.0未満	-(0/ 0)	50.0% (1/ 2)	50.0% (1/ 2)
45超 50以下	12.0以上13.3未満	85.7% (6/ 7)	100.0% (3/ 3)	90.0% (9/ 10)
50超 55以下	10.9以上12.0未満	87.0% (20/ 23)	60.0% (3/ 5)	82.1% (23/ 28)
55超 60以下	10.0以上10.9未満	70.0% (7/ 10)	66.7% (10/ 15)	68.0% (17/ 25)
60超 65以下	800 12.3以上13.3未満	100.0% (23/ 23)	90.5% (19/ 21)	95.5% (42/ 44)
65超 70以下	11.4以上12.3未満	91.7% (11/ 12)	88.0% (22/ 25)	89.2% (33/ 37)
70超 75以下	10.7以上11.4未満	86.7% (13/ 15)	66.7% (6/ 9)	79.2% (19/ 24)
75超 80以下	10.0以上10.7未満	-(0/ 2)	54.5% (6/ 11)	46.2% (6/ 13)
80超 85以下	1000 11.8以上12.5未満	66.7% (2/ 3)	80.0% (4/ 5)	75.0% (6/ 8)
85超 90以下	11.1以上11.8未満	100.0% (2/ 2)	100.0% (2/ 2)	100.0% (4/ 4)
90超 95以下	10.5以上11.1未満	50.0% (1/ 2)	-(0/ 0)	50.0% (1/ 2)
95超 100以下	10.0以上10.5未満	-(0/ 0)	100.0% (1/ 1)	100.0% (1/ 1)
100超	10.0未満	-(0/ 0)	100.0% (1/ 1)	100.0% (1/ 1)
合計		85.9% (85/ 99)	78.0% (78/ 100)	81.9% (163/ 199)

Program : \$PROD/cd10303o/saet101_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/saet101_725_safety.jl8
12JUN2006 11:12 Page 2 of 4

表 2.7.4.5.1-23 リバビリン初回投与量別・体重別の赤血球数減少発現率

saet101_725_safety リバビリン初回割付量（割付時体重）別有害事象集計（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少、リンパ球減少）

Safety Population
Protocol(s):JV15725

事象名：赤血球数減少

体重 (kg)	リバビリン初回投与量 (mg/日) (mg/kg/日)	盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 99)	非盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 100)	合計 (N= 199)
40超 45以下	600 13.3以上15.0未満	-(0/ 0)	50.0% (1/ 2)	50.0% (1/ 2)
45超 50以下	12.0以上13.3未満	100.0% (7/ 7)	100.0% (3/ 3)	100.0% (10/ 10)
50超 55以下	10.9以上12.0未満	95.7% (22/ 23)	80.0% (4/ 5)	92.9% (26/ 28)
55超 60以下	10.0以上10.9未満	70.0% (7/ 10)	66.7% (10/ 15)	68.0% (17/ 25)
60超 65以下	800 12.3以上13.3未満	100.0% (23/ 23)	90.5% (19/ 21)	95.5% (42/ 44)
65超 70以下	11.4以上12.3未満	91.7% (11/ 12)	84.0% (21/ 25)	86.5% (32/ 37)
70超 75以下	10.7以上11.4未満	86.7% (13/ 15)	66.7% (6/ 9)	79.2% (19/ 24)
75超 80以下	10.0以上10.7未満	-(0/ 2)	63.6% (7/ 11)	53.8% (7/ 13)
80超 85以下	1000 11.8以上12.5未満	66.7% (2/ 3)	80.0% (4/ 5)	75.0% (6/ 8)
85超 90以下	11.1以上11.8未満	100.0% (2/ 2)	100.0% (2/ 2)	100.0% (4/ 4)
90超 95以下	10.5以上11.1未満	100.0% (2/ 2)	-(0/ 0)	100.0% (2/ 2)
95超 100以下	10.0以上10.5未満	-(0/ 0)	-(0/ 1)	-(0/ 1)
100超	10.0未満	-(0/ 0)	-(0/ 1)	-(0/ 1)
合計		89.9% (89/ 99)	77.0% (77/ 100)	83.4% (166/ 199)

Program : \$PROD/cd10303o/saet101_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/saet101_725_safety.jl8
12JUN2006 11:12 Page 3 of 4

表 2.7.4.5.1-24 リバビリン初回投与量別・体重別のリンパ球数減少発現率

saet101_725_safety リバビリン初回割付量（割付時体重）別有害事象集計（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少、リンパ球減少）

Safety Population
Protocol(s): JV15725

事象名： リンパ球数減少

体重 (kg)	リバビリン初回投与量 (mg/日) (mg/kg/日)	盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 99)	非盲検 PEG-IFN+RBV群 (N= 100)	合計 (N= 199)
40超 45以下	600 13.3以上15.0未満	-(0/ 0)	50.0% (1/ 2)	50.0% (1/ 2)
45超 50以下	12.0以上13.3未満	85.7% (6/ 7)	66.7% (2/ 3)	80.0% (8/ 10)
50超 55以下	10.9以上12.0未満	78.3% (18/ 23)	80.0% (4/ 5)	78.6% (22/ 28)
55超 60以下	10.0以上10.9未満	40.0% (4/ 10)	46.7% (7/ 15)	44.0% (11/ 25)
60超 65以下	800 12.3以上13.3未満	78.3% (18/ 23)	61.9% (13/ 21)	70.5% (31/ 44)
65超 70以下	11.4以上12.3未満	75.0% (9/ 12)	72.0% (18/ 25)	73.0% (27/ 37)
70超 75以下	10.7以上11.4未満	53.3% (8/ 15)	44.4% (4/ 9)	50.0% (12/ 24)
75超 80以下	10.0以上10.7未満	-(0/ 2)	72.7% (8/ 11)	61.5% (8/ 13)
80超 85以下	1000 11.8以上12.5未満	100.0% (3/ 3)	80.0% (4/ 5)	87.5% (7/ 8)
85超 90以下	11.1以上11.8未満	100.0% (2/ 2)	-(0/ 2)	50.0% (2/ 4)
90超 95以下	10.5以上11.1未満	-(0/ 2)	-(0/ 0)	-(0/ 2)
95超 100以下	10.0以上10.5未満	-(0/ 0)	100.0% (1/ 1)	100.0% (1/ 1)
100超	10.0未満	-(0/ 0)	100.0% (1/ 1)	100.0% (1/ 1)
合計		68.7% (68/ 99)	63.0% (63/ 100)	65.8% (131/ 199)

Program : \$PROD/cd10303o/saet101_725.sas
Output : \$PROD/cd10303o/reports/saet101_725_safety.jl8
12JUN2006 11:12 Page 4 of 4

2.7.4.5.2 外因性要因

(1) 食事の影響

国内第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）において、リバビリンは食後に投与を行なったが、安全性上特に問題は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) リバビリンと PEG-IFN α -2a の薬物相互作用の検討

C 型慢性肝炎患者を対象とした PEG-IFN α -2a とリバビリン併用の国内第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）において、血清中 PEG-IFN α -2a 濃度を測定した。投与直前及び168時間後のトラフ値（平均値±標準偏差）は、リバビリン非併用群（PEG-IFN α -2a 単独群）で $20,700 \pm 8,970$ pg/mL 及び $19,200 \pm 8,530$ pg/mL で、リバビリン併用群では $19,600 \pm 7,810$ pg/mL 及び $21,900 \pm 11,600$ pg/mL と、いずれの投与群とも投与直前及び168時間後のトラフ値は近似していた。したがって、PEG-IFN α -2a の薬物動態は、単剤投与時と同様（2003年10月16日付承認「ペガシス皮下注90 μ g・同180 μ g 概要書」参照）リバビリン併用時においても投与後12週時には定常状態には達していると考えられた。また、リバビリン併用群のリバビリンのトラフ値（平均値±標準偏差）は、投与12週時の投与直前 $1,890 \pm 701$ ng/mL、12時間後 $1,760 \pm 783$ ng/mL とほぼ同様の値を示し、リバビリンも投与12週時に定常状態に達していることが示唆されており、リバビリンの併用による PEG-IFN α -2a 濃度への影響の検討を、投与12週時以降に行うことは妥当であると考えられた。リバビリンの併用による PEG-IFN α -2a 濃度への影響を検討するため、リバビリン非併用群とリバビリン併用群の投与12週時における PEG-IFN α -2a の AUC_{0-t} と C_{max} を比較した。リバビリン非併用群に対するリバビリン併用群の AUC_{0-t} と C_{max} の幾何平均の比及び比の90%信頼区間は、 AUC_{0-t} で1.012及び0.732~1.398、 C_{max} で1.014及び0.735~1.400であり、プロトコールで規定した基準（0.70~1.43）の範囲内であった。また、生物学的同等性基準（0.8~1.25）の範囲からやや外れていたものの、同様であり、リバビリンの併用は、PEG-IFN の薬物濃度に影響を及ぼさないと考えられた。

(2) リバビリンとその他薬剤との薬物相互作用の検討

海外第Ⅲ相試験（プロトコール No. NR16046）にて HIV に重複感染した C 型慢性肝炎患者 56例を対象に、抗 HIV 治療薬である逆転写酵素阻害剤（NRTI）の zidovudine, lamivudine, stavudine を単独で、又は併用で投与した際の細胞内リン酸化及び薬物動態に対してリバビリンの併用が及ぼす影響、又はこれらの抗 HIV 治療薬の併用がリバビリンの薬物動態へ及ぼす影響を検討した。対象となった患者は、あらかじめ zidovudine, lamivudine, stavudine の単独又は併用療法を受けた後に、PEG-IFN α -2a 180 μ g を週1回皮下投与あるいは PEG-IFN α -2a とリバビリン800 mg の併用投与を12週間受けた。PEG-IFN α -2a とリバビリンの併用又は PEG-IFN α -2a 単剤投与群における投与12週時の各 NRTI の3リン酸化体（Triphosphate: TP）及び対応する内因性ヌクレオシドの TP の細胞内 AUC_{0-12h} の比が、リバビリン併用の有無で有意な差が認められなかったこと、ヌクレオシド TP の細胞内 AUC_{0-12h} の値や、各 NRTI の血漿中 AUC_{0-12h} がリバビリン併用群及びプラセボ群でほぼ同様であったことから、リバビリンと NRTI との薬物相互作用はないものと考えられた。また、投与12週時のリバビリンの AUC_{0-12h} 及び C_{max} は HCV のみに感染した患者に1,000~1,200 mg/日を反復投与した第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. NV15801）で得られたパラメータの平均値とほぼ同様であったことから、NRTI はリバビリンの暴露量に影響を及ぼさないと考えられた。

また、公表文献において NRTI の一つである didanosine とリバビリンとの薬物相互作用についての検討結果も報告されているが、didanosine の薬物動態に対するリバビリン併用の影響は認められず、ウイルス血症の改善や副作用の増加も認められなかったことから臨床的な作用への影響はないと考えられている²⁾。

なお、その他、公表文献において制酸剤との薬物相互作用も検討されている。リバビリンの

バイオアベイラビリティが、マグネシウム、アルミニウム、methicone を含む制酸剤との併用により減少し、AUC₀₋₄は14%減少したことが報告されている³⁾。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

動物実験において、リバビリンには催奇形性作用（ラット：10 mg/kg/日，ウサギ：1.0 mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10 mg/kg/日，ウサギ：1.0 mg/kg/日以上）があることが確認されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌であると考えられる。また、動物実験（ラット）で、リバビリンの乳汁中への移行が認められているため、乳汁中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせることが必要であると考えられる。更に、動物実験において、精巣・精子への形態変化が認められている。精液を介して胚・胎児が暴露される可能性があることから、パートナーが妊娠している男性患者にはコンドームを使用させることが必要であると考えられる。なお、リバビリンを反復投与した場合の血中半減期は12日（海外成績）であり、血中から消失しても6カ月間は体内に残留する可能性があることから、投与終了後6カ月間も同様にコンドームを使用させることが必要であると考えられる。

なお、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）では、妊娠する可能性のある女性被験者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性被験者に対しては、投与中及び投与終了後6カ月間は避妊することとした。同意取得時並びに治験中も避妊をするよう十分な説明がなされていたが、二重盲検群のリバビリン併用群において、女性被験者1例が治験薬投与終了後約5カ月目に妊娠していることが判明した。その時点で妊娠9週と診断されたが、本人が家庭の事情により堕胎を希望し、その後中絶となった。

2.7.4.5.5 過量投与

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. JV15725）において、リバビリンが過量投与された症例が2例報告された。いずれも患者の誤服用が原因であり、1例はリバビリン1,600 mg/日（規定投与量：800 mg/日）を1日服用し、もう1例はリバビリン1,000 mg/日（規定投与量：800 mg/日）を1日服用した。これらの症例において、過量投与が原因と考えられる有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

特になし

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

特になし

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

リバビリンは、運転能力又は機械操作能力に対し、全くあるいはほとんど影響を示さないが、併用される IFN α -2a あるいは PEG-IFN α -2a が影響するおそれがある。したがって、投与中に、疲労、傾眠、又は錯乱を発現した患者に対しては、運転又は機械操作を避けるよう注意することが必要である。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 リバビリン又は PEG-IFN α -2a の重篤な有害事象

(1) 重篤な有害事象の概要

ロシュ社の安全性データベース（ADVENT）から、2005年3月22日までにリバビリン又は PEG-IFN α -2a の投与により発現した重篤な有害事象について抽出した。

また、PEG-IFN α -2a については、2005年3月31日までの情報を中外製薬の安全性データベースから国内市販後調査において報告された国内の重篤な有害事象についても抽出した。

なお、ロシュ社の安全性データベース（ADVENT）には、日本の情報を含むロシュ社製品販売国の臨床試験及び市販後臨床試験、市販後自発報告（文献症例報告含む）等の情報が集積されており、本検索においては、PEG-IFN α -2a 単独投与及びリバビリン併用療法の違いを考慮しておらず、リバビリンの予定している適応症以外に使用された症例（肝硬変を伴う C 型肝炎患者、重症急性呼吸器症候群など）も含まれている。

以下に、PEG-IFN α -2a 又はリバビリンとの因果関係が否定できない（「あり」、「不明」）事象（副作用）を器官別大分類別に抽出した結果（表 2.7.4.6.1-1）を記載した。

リバビリンの重篤な有害事象はロシュ社のデータベースに6,367件集積されており、その中で因果関係が否定されない有害事象が3,601件集積されていた。主な器官別大分類別の副作用は、血液及びリンパ系障害、臨床検査値異常、精神障害等であった。

PEG-IFN α -2a の重篤な有害事象は7,958件集積されており、その中で因果関係が否定されない有害事象が5,104件集積されていた。主な器官大分類別の副作用は、血液及びリンパ系障害、臨床検査値異常、精神障害等であった。

また、中外製薬の安全性データベースにおいては、PEG-IFN α -2a の国内で発現した重篤な有害事象が638件集積されており、その中で因果関係が否定されない有害事象が597件集積されていた。主な器官大分類別の副作用は、臨床検査値異常、血液及びリンパ系障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害等であった。

なお、個々の有害事象については、MedDRA Ver7.1を用いて集計し、5.3.6-1（PEG-IFN α -2a 海外）、5.3.6-2（リバビリン海外）、5.3.6-3（PEG-IFN α -2a 国内）に添付した。

表 2.7.4.6.1-1 重篤な副作用の器官別大分類一覧

器官別大分類	PEG-IFN α -2a	リバビリン	国内 PEG-IFN α -2a
感染症及び寄生虫症	408(952)	264(781)	11(11)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	31(228)	23(158)	1(10)
血液及びリンパ系障害	718(817)	566(658)	45(47)
免疫系障害	49(63)	33(54)	4(4)
内分泌障害	109(117)	51(85)	15(15)
代謝及び栄養障害	138(209)	132(199)	7(7)
精神障害	628(742)	398(649)	10(10)
神経系障害	352(521)	235(415)	32(39)
眼障害	161(195)	81(136)	27(29)
耳及び迷路障害	76(94)	67(84)	0(3)
心臓障害	139(270)	108(211)	10(12)
血管障害	69(149)	48(118)	2(2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	261(381)	171(282)	41(44)
胃腸障害	349(735)	295(635)	19(23)
肝胆道系障害	137(269)	77(188)	23(26)
皮膚及び皮下組織障害	195(223)	145(171)	31(32)
筋骨格系及び結合組織障害	130(240)	80(180)	13(13)
腎及び尿路障害	57(129)	46(100)	4(6)
妊娠、産褥及び周産期の状態	9(25)	14(27)	
生殖系及び乳房障害	18(55)	10(46)	
先天性、家族性及び遺伝性障害	9(14)	7(12)	
全身障害及び投与局所様態	329(487)	235(382)	15(16)
臨床検査	670(712)	472(522)	283(285)
傷害、中毒及び処置合併症	44(262)	29(218)	5(5)
外科及び内科処置	10(43)	9(32)	
社会環境	8(26)	5(24)	
合計	5104(7958)	3601(6367)	597(638)

括弧内は、重篤な有害事象全件数

(2) 死亡

死亡に至った有害事象を表 2.7.4.6.1-2 に示した。

転帰が死亡に至った事象は251件あり、その中でリバビリンとの因果関係が否定されない事象が92件あった。主な副作用は死亡（原因不明）23件、敗血症8件、自殺既遂6件、脳出血5件であった。これらの事象は PEG-IFN α -2a 投与においても知られていることから、リバビリンの併用による特有の新たな死亡に至る有害事象の発現は認められていない。

なお、死亡（原因不明）の23件については、情報源が臨床試験の1例を除きすべて自発報告症例であり、19例で因果関係が不明と報告されていた。

表 2.7.4.6.1-2 死亡に至った有害事象一覧

Adverse Events	有害事象	因果関係			
		あり	不明	なし	判定不能
感染症及び寄生虫症					
Endocarditis bacterial	細菌性心内膜炎			1	
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎			1	
Cryptococcosis	クリプトコッカス症			1	
Enterococcal bacteraemia	腸球菌性菌血症	1			
Abscess	膿瘍			1	
Pneumonia	肺炎	1	2	2	
Abdominal sepsis	腹部敗血症			1	
Sepsis	敗血症	6	2	9	
Septic shock	敗血症性ショック	1	1	4	
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染			1	
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1			
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	1			
Hepatitis C	C 型肝炎		1	1	1
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）					
B-cell lymphoma	B 細胞性リンパ腫	1			
Colon cancer metastatic	転移性結腸癌			1	
Gastric cancer	胃癌			1	
Hepatic neoplasm malignant	肝の悪性新生物			9	
Hepatic neoplasm malignant non-resectable	切除不能な肝臓悪性新生物			1	
Hodgkin's disease	ホジキン病			1	
Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物，病期不明			1	
Lymphoma	リンパ腫	1		1	
Mediastinum neoplasm	縦隔新生物			1	
Metastases to liver	肝転移			1	
Multiple myeloma	多発性骨髄腫			1	
Metastatic neoplasm	転移性新生物			2	
Pancreatic carcinoma	膵癌			1	
Lung cancer metastatic	転移性肺癌			1	
血液及びリンパ系障害					
Aplastic anaemia	再生不良性貧血		1		
Thrombocytopenia	血小板減少症	1			
Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病	1			
Coagulopathy	凝血異常		1		
内分泌障害					
Adrenal cortex necrosis	副腎皮質壊死	1			
代謝及び栄養障害					
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1			
精神障害					
Confusional state	錯乱状態			1	
Depression	うつ病	1			
Completed suicide	自殺既遂	2	4	13	

表 2.7.4.6.1-2 死亡に至った有害事象一覧（続）

Adverse Events	有害事象	因果関係			
		あり	不明	なし	判定不能
神経系障害					
Cerebral haemorrhage	脳出血	3	2	1	
Cerebrovascular accident	脳血管発作		1	2	
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血			2	
Haemorrhagic stroke	出血性卒中			1	
Ruptured cerebral aneurysm	破裂性脳動脈瘤			2	
Hepatic encephalopathy	肝性脳症		1	2	
Encephalopathy	脳症			1	
Coma	昏睡			1	
心臓障害					
Cardiac disorder	心障害		1		
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患			1	
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞			2	
Myocardial infarction	心筋梗塞	1	1	4	
Cardiac failure	心不全			1	
Cardiogenic shock	心原性ショック	1			
Arrhythmia	不整脈			1	
Cardiac arrest	心停止	1	1	4	
Cardio-respiratory arrest	心肺停止			1	
血管障害					
Aneurysm	動脈瘤			1	
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂			1	
Aortic dissection	大動脈解離		1		
Aortic occlusion	大動脈閉塞			1	
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック			1	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害					
Respiratory arrest	呼吸停止	1			
Asthma	喘息			1	
Pneumonia aspiration	嚥下性肺臓炎			1	
Pneumonitis	肺臓炎	2			
Interstitial lung disease	間質性肺疾患		1		
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1		1	
Pulmonary embolism	肺塞栓症		1		
Acute respiratory failure	急性呼吸不全			1	
Respiratory failure	呼吸不全			1	
Aspiration	吸引			1	
胃腸障害					
Ascites	腹水			3	
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血		1	4	
Gastric perforation	胃穿孔		1		
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血			7	
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血			2	
Intestinal ischaemia	腸管虚血		1		
Pancreatitis	膵炎	2			

表 2.7.4.6.1-2 死亡に至った有害事象一覧（続）

Adverse Events	有害事象	因果関係			
		あり	不明	なし	判定 不能
肝胆道系障害					
Hepatic failure	肝不全		1	10	
Hepatic cirrhosis	肝硬変	2		1	
Liver disorder	肝障害			1	
皮膚及び皮下組織障害					
Purpura	紫斑	1			
腎及び尿路障害					
Renal failure	腎不全	1		1	
Renal failure acute	急性腎不全			1	
妊娠、産褥及び周産期の状態					
Death neonatal	新生児死亡			1	
全身障害及び投与局所様態					
Death	死亡	4	19	2	
Drowning	溺死			3	
Sudden death	突然死		1	1	
Pyrexia	発熱			1	
Disease progression	疾患進行	1	1		
Multi-organ failure	多臓器不全	2		1	
傷害、中毒及び処置合併症					
Gun shot wound	銃創			2	
Injury asphyxiation	外傷性仮死			1	
Road traffic accident	交通事故		1	4	
Multiple drug overdose	多剤過量投与			2	
Overdose	過量投与			6	
Drug toxicity	薬物毒性			2	
Therapeutic agent toxicity	治療薬毒性			4	
社会環境					
Drug abuser	薬物乱用者		1	1	
Victim of crime	犯罪被害者			1	
Victim of homicide	殺人の被害者			2	
合計		43	49	158	1

2.7.4.6.2 定期的安全性最新報告（PSUR）の要約

(1) 緒言

PEG-IFN α -2a は既に国内外において、2001年7月に C 型慢性肝炎に対する適応症について初めて承認されて以来、2005年1月31日までに約30万人に投与されたと推定される。なお、PEG-IFN α -2a は海外において B 型肝炎等の適応症も取得している。

また、リバビリン（ロシュ社）は、既に海外において2002年4月9日に C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a との併用による適応が承認されて以来、ロフェロン®A（rIFN α -2a）及び PEG-IFN α -2a との併用療法の適応で承認されており、2005年4月までに約20万人が投与されたと推定される。

本項においては、PEG-IFN α -2a は既に国内で承認されており、安全性情報は安全性定期報告として報告していることから、国内で未承認であるリバビリンの PSUR において検討された以下の事項について概要を記載する。

なお、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの最新の PSUR は5.3.6-4, 5.3.6-5に添付する。

1) リバビリンの第4版までの PSUR にて検討された5項目；

- ・ 脳及び末梢性ニューロパシー (2003年3月28日作成 : PSUR 第3版掲載)
- ・ 胆嚢炎/胆石症 (2003年11月21日作成 : PSUR 第3版掲載)
- ・ 精神障害 (2003年12月5日作成 : PSUR 第3版掲載)
- ・ 耳及び迷路障害 (2004年6月7日作成 : PSUR 第4版掲載)
- ・ 脱水 (2004年6月7日作成 : PSUR 第4版掲載)

2) 2005年1月13日のリバビリンの CDS 改訂時に追加記載された項目；

- ・ 血栓性血小板減少性紫斑病 (2004年12月22日作成)
- ・ 再生不良性貧血（汎血球減少症） (2004年4月12日作成 : PEG-IFN α -2aPSUR 掲載)

3) 催奇形性リスクに関する検討結果

(2) 脳及び末梢性ニューロパシー（参考資料：5.3.6-6）

脳ニューロパシー症例を特定するため PEG-IFN α -2a の安全性データベースを検索した結果、患者の症状から第 II, 第 V, 第 VI, 第 VII, 及び第 VIII 脳神経の関与が示唆された。眼障害と聴覚障害が最も高頻度に報告されたが、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンに暴露した患者の総数（約37,000人）を考慮するとその数は非常に少なかった。視神経症に関する以前の PEG-IFN α -2a の調査結果に基づき、視神経症との因果関係が否定できなかったため、PEG-IFN α -2a の CDS の「警告」セクションの「眼障害」の内容に、視神経症に関する記載が追加された。アルファインターフェロンを投与された小規模の患者における難聴の試験が1件発表されているが、その結果はそれ以降の試験で確認されていない。PEG-IFN α -2a 投与時に報告された難聴に関して、症例によっては明らかな交絡因子が存在しているのみならず、健康成人集団において年齢調整した疫学的データと比較しても、PEG-IFN α -2a 投与による発現数は多くはないため、この知見は当該年齢層の難聴の背景発現率に起因していると考えられた。したがって、難聴は CDS に追記しない。ただし、この有害事象については引き続きモニターを継続する。その他（三叉神経、外転神経、顔面神経など）の脳ニューロパシーもごく低頻度ながら報告されているが、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンとの因果関係はないと思われる。

末梢性ニューロパシーに関して、絞扼性単神経障害やギラン・バレー症候群の症例では、PEG-IFN α -2a 以外に明らかな原因があった。これらの症例はすべて因果関係なしとみなされた。末梢性ニューロパシー-NOS に関しては、報告された症例の半数に明らかな交絡因子（HAART 療法中の HCV/HIV 重感染患者、糖尿病、HCV に関連するクリオグロブリン血症など）が

あった。

その他6例の末梢性ニューロパシーでは、明確な病因は特定されていないが、炎症性である可能性が高い。「末梢性ニューロパシー」は現在、CDS のまれに認められる有害事象のセクションに記載されているため、ロシュ社は、CDS のこれ以上の改訂は不要と考えた。

(3) 胆嚢炎/胆石症（参考資料：5.3.6-7）

PEG-IFN α -2a 単独投与又はリバビリンとの併用投与を受けた75,000人を超える患者から、胆嚢炎が22例と胆石症が16例報告された。これらの症例を検討したところ、いずれの患者も、胆嚢炎及び胆石症の交絡因子又はリスクファクターと考えられる胆石の既往歴、糖尿病、肥満、肝硬変、アルコール症、女性、年齢40歳超が1つ以上見られた。

文献検索を行ったところ、アルファインターフェロン又はリバビリンに関連する胆嚢炎あるいは胆石症の報告はなかった。PEG-IFN α -2a で報告された発現率と背景発現率を比較したところ、補正後の胆嚢炎と胆石症の発現率は10万人年あたり101例であり、これは一般的集団10万人における胆石症の背景発現率100例とほぼ同数である。

本分析に基づき、報告事象と PEG-IFN α -2a 投与との因果関係は認められなかった。

PEG-IFN α -2a の CDS に対して胆嚢炎又は胆石症に関する変更は行わないが、ロシュ社として今後もこれらの有害事象のモニターを継続予定である。

(4) 精神障害（参考資料：5.3.6-8）

PEG-IFN α -2a の精神的副作用の症例に関して ADVENT の検索対象として、精神病性障害、パニック発作/障害、妄想症、双極性障害、殺人念慮、統合失調感情障害/統合失調症の6事象が確認された。

これら6事象を評価したところ、多数の症例で交絡因子が認められ、またデータが非常に限られていたため、因果関係評価が困難であった。評価された全症例の半数以上に、薬物乱用及び精神障害（うつ病、自殺念慮、統合失調症、精神病、心的外傷後ストレス障害、双極性障害、強迫障害、家族歴陽性など）の既往が認められた。また交絡因子として生活習慣のストレスや併発疾患がある症例もあった。また PEG-IFN α -2a 療法の持続投与においても精神的な事象が自然消失した症例もみられた。

インターフェロン製剤が、既往の精神障害を悪化させる、又は寛解させることを示唆する明確なデータはない。多くの症例において、精神障害（精神的な事象の明らかなリスクファクター）が先在していたため、検討された精神的な事象の因果関係評価が複雑となった。

PEG-IFN α -2a 単独又は主にリバビリン併用療法を受けている、75,000人を超える患者から報告された6タイプの精神的有害事象の分析では、報告事象と PEG-IFN α -2a との明らかな因果関係は認められなかった。

したがって PEG-IFN α -2a の CDS では、医療従事者に対し、重篤な精神的有害事象が認められている旨、引き続き警告するものの、更に特定の精神的副作用を取り上げ、PEG-IFN α -2a の CDS の禁忌、警告、有害事象の項に変更を加えることを行わない。ただし、ロシュ社としては、これらの精神的有害事象に関して今後もモニターを継続する。

(5) 耳及び迷路障害（参考資料：5.3.6-9）

ADVENT 安全性データベースから、耳及び迷路障害に関する症例を抽出し、90件の有害事象を得た。これらを前庭神経障害、蝸牛神経障害、耳鼻感染症、非特異的耳障害に分類し、再検討を行なった。これらを検討したところ、多くの症例には交絡因子又は疾患の素因となるリスクファクターが報告されている。また、因果関係を評価するための情報が不足していた。これらの交絡因子は、関連する既往歴、関連する手術手技、共存症（HIV、糖尿病、高血圧）、併発感染症などであった。これらの症例の発症までの時間に関する情報が得られていない例では、明確な時間的関連は認められなかった。

したがって、PEG-IFN α -2a 投与患者で、回転性眩暈、耳鳴、難聴、耳炎の年間罹患率が上昇することを示唆するシグナルは認められなかった。しかし、このような疫学的分析には制約がある。

すなわち、医薬品安全性データベースには臨床試験由来の重篤な有害事象（及び自発報告由来の非重篤及び重篤な有害事象）しか収載されていないが、上記のような耳及び迷路の事象の一部は非重篤事象である可能性が高いと考えられた。

PEG-IFN α -2a を単独投与患者又はリバビリン併用療法患者で耳及び迷路障害に関する再検討と評価を行ったところ、耳鳴、難聴、耳鼻感染症、非特異的耳障害の事象に関して明確な因果関係は確認されなかった。

したがって、現時点では PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの CDS に対して耳及び迷路障害に関する変更は行わない。ただし、ロシュ社としては、難聴と耳鳴の事象に関して今後もモニターを継続する予定である。

(6) 脱水（参考資料：5.3.6-10）

PEG-IFN α -2a とリバビリン併用療法を行った患者及び PEG-IFN α -2a 単独療法患者で報告された32例の脱水症例（年齢中央値：48歳）について再検討を行ったところ、十分な情報が得られた32例のうち29例に脱水に関連するリスクファクターが1つ以上認められた。したがって、単独投与又はリバビリン併用療法においても、PEG-IFN α -2a が脱水の事象に直接寄与していると結論することはできない。

脱水は、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振などの有害事象や、多尿及び下痢を引き起こすことが報告されている併用薬、不十分な水分摂取量、糖尿病、疾患（胃腸炎、インフルエンザ）によって二次的に引き起こされたものである可能性が高い。

上述のとおり、報告された症例の大部分は悪心、嘔吐、下痢、食欲不振などの事象により二次的に引き起こされたものであった。PEG-IFN α -2a（単独投与又はリバビリン併用療法）に関連した上記有害事象の発現率は、次のとおりであった：悪心（29%）、食欲不振（20%）、下痢（15%）、嘔吐（1%以上、10%未満）。しかし、脱水の発現率はこれらの有害事象よりも低く、このことは大部分の症例では悪心、食欲不振、下痢、嘔吐といった発現率の高い事象が脱水につながることはないことを示している。また、疫学データに基づく、PEG-IFN α -2a 投与患者における脱水の発現率は一般集団の発現率よりも低いと考えられた。

32例中6例に脱水の臨床症状が認められ、これらの症状は、体位性低血圧、低血圧、失神、転倒などであった。6例には、利尿薬の使用、不十分な水分摂取量、糖尿病の既往歴、横紋筋融解、向精神薬悪性症候群の可能性などの素因があった。この6例では、このようなリスクファクターによって、PEG-IFN α -2a 投与と脱水の重篤な臨床症状との間の明確な因果関係の有無についての解釈が困難となっている。

PEG-IFN α -2a 単独投与又はリバビリン併用療法患者127,494例において報告された32例の脱水症例を分析したところ、報告された事象と PEG-IFN α -2a との間には明確な因果関係は確認できなかった。したがって、ロシュ社としては、脱水を PEG-IFN α -2a 及びリバビリンの CDS/SPC の変更は行わない。

(7) 血栓性血小板減少性紫斑病（参考資料：5.3.6-11）

Rapporteur（EMA）による PEG-IFN α -2a の B 型肝炎適応の承認審査において、ロシュ社は血栓性血小板減少性紫斑病に関する安全性データのレビューを行ない、必要があれば SPC を改訂するよう要求された。

2004年10月7日までに収集されたデータについて、ロシュ社データベースを検索した結果、6件（臨床試験3件、自発報告3件）の報告が認められた。

血栓性血小板減少性紫斑病は、脳、腎臓、脾臓、心臓、副腎、及びその他の臓器の微小循環における広範囲の血栓性閉塞を特徴とする稀な疾患である。

30歳から40歳が好発年齢であり、成人の発症率は100万人あたり1.2から3.7人と報告されている。

血栓性血小板減少性紫斑病の病因は、多くの報告があるが、正確な発現機序は明らかとなっていない。近年、von Willebrand 因子メタロプロテアーゼ活性の先天的又は免疫学的な低下により、超巨大 von Willebrand 因子の多量体の分解を減少又は減弱させることが知られている。これが、血栓性血小板減少性紫斑病における血管内の血小板性血栓形成を引き起こす可能性が考えられている。したがって、インターフェロンアルファの免疫学的な性質を考慮すると、理論的には、血栓性血小板減少性紫斑病の発現に関与することも考えられる。

2004年10月7日までにロシュ社の安全性データベースに6例の血栓性血小板減少性紫斑病が報告されている。一方で、PEG-IFN α -2a の使用患者は約209,000人と推定される。人口統計学的に、100万人あたり1.2から3.7人の発症率であることを考慮すると、PEG-IFN α -2a 使用患者における血栓性血小板減少性紫斑病の発現頻度は、一般人と比較して高い発症率と考えられた。

血栓性血小板減少性紫斑病の高い発症率は、PEG-IFN α -2a 使用患者の基礎疾患（例として HIV、慢性骨髄性白血病）又は併用薬剤（例えば abacavir）による可能性も考えられるが、ペグインターフェロンによる血栓性血小板減少性紫斑病についても原因から除外することはできない。

以上より、ロシュ社の安全性データベースにある PEG-IFN α -2a 使用患者で報告された血栓性血小板減少性紫斑病及び、関連文献、疫学データの検討に基づき、PEG-IFN α -2a と血栓性血小板減少性紫斑病との因果関係を否定することはできない。

(8) 再生不良性貧血（汎血球減少症）（参考資料：5.3.6-12）

再生不良性貧血は、PEG-IFN α -2a の PSUR（2004年4月12日）で、2004年3月2日までに報告された再生不良性貧血、骨髄抑制を含む汎血球減少の状態のすべての症例について検討した。

汎血球減少症23例、再生不良性貧血6例、骨髄抑制：bone marrow depression 6例、myelosuppression 1例、骨髄毒性2例、赤芽球癆1例、骨髄無形成1例の40例が報告された。

40例中12例は骨髄抑制の診断のため骨髄生検／吸引が行われていた。骨髄生検の実施された12例はすべて、C型慢性肝炎治療のためPEG-IFN α -2a 治療を受けていた。肝硬変、B型肝炎、HIVを併発している症例がそれぞれ1例ずつあった。10例はリバビリンとの併用療法であった。12例すべてに骨髄生検において骨髄細胞減少又は汎低形成がみられた。5例においては、再生不良性貧血であった。末梢血数においては、ヘモグロビン（40%の患者が8 g/dL未満）、血小板数（83%の患者が50,000/ μ L未満、3例で出血がみられた）、絶対好中球数（42%が750/ μ L未満）が有意に減少していた。12例全例で、PEG-IFN α -2a 及びリバビリンは中止され、患者の75%はG-CSF、エリスロポエチンの治療又は輸血を必要とした。転帰は、軽快、回復が7例、2例は報告時未回復、1例は死亡、1例は不明であった。死亡例の概要は次のとおりであった。50歳男性は、C型肝炎のためPEG-IFN α -2aを開始後約11週目に再生不良性貧血を発現した（骨髄生検にて確認）。骨髄移植が計画されたが、血小板減少症に続く脳内出血により1カ月後に死亡した。

欧州における再生不良性貧血の年間の比率は、100万例に2例とされている。再生不良性貧血の疫学的な総論では、フランスにおいて100万例に1.5例、イギリスでは100万例に約4.1例、イスラエルでは100万例に7.8例である。再生不良性貧血の危険性は、男性のほうがわずかに高いという報告もあるが、特に性差はない。年齢分布による頻度は二峰性分布を示し、15歳～24歳と60歳以上で危険性が増加する。

骨髄抑制とインターフェロンアルファの関連文献について調べた結果、次のような報告があった。インターフェロンアルファの標準用量を週3回投与後、高用量インターフェロンアルファを単回投与した場合とペグインターフェロンアルファとリバビリンを週1回投与した場合の46例のHCV患者における影響を調べたところ、週3回標準用量投与又はペグインターフェロン、リバビリン併用週1回投与は、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量のすべてにおいて

非常に顕著な低下を示し、エリスロポエチン、血小板増加因子（thrombopoietin）に低反応性であった。インターフェロンとペグインターフェロンにおいて、ペグインターフェロンでのヘモグロビンの減少が大きいことを除くと、両剤に違いはなかった。また、骨髄産生に対する可逆的抑制、及び骨髄からの放出減少によるこれらの血球系の減少に関していくつかのメカニズムが提案されている。加えて、*in vitro* でインターフェロンは直接的に赤血球、白血球、血小板の前駆細胞の増殖を阻害することが報告されている。インターフェロン及びペグインターフェロンの使用による末梢の血液学的変化の原因は骨髄抑制を含む多くのファクター、エリスロポエチンやベータトロノグロブリンといった血液学的成長因子の生成における不適切な増加、毛細血管の腐骨化、アポトーシスの誘導に関連していると考えられている。

PEG-IFN α -2a において報告されている頻度と一般の集団における頻度を比較したところ、再生不良性貧血はたとえわずかであってもペグインターフェロンに多く発現しており、因果関係は否定できない。

汎血球減少症については、23例中3例しか骨髄生検を実施していない。HCV 感染症患者において再生不良性貧血があらわれやすいか否かは更に事実に基づいた評価が必要である。汎血球減少症に関しては、23例中3例のみが、骨髄抑制の根拠として骨髄生検の結果を記載していた。文献においては、ペグインターフェロンを含むインターフェロンの使用によりみられる末梢血の減少は、さまざまな因子の関連が報告されている。汎血球減少症のすべての症例が骨髄抑制をしているわけではなく可能性のひとつである。

(9) 催奇形性リスク（参考資料：5.3.6-5）

2004年4月15日までに、リバビリン使用の女性患者において50例で妊娠が確認され、男性患者のパートナーの107例が妊娠し、合計157例が妊娠したと報告された。女性患者のリバビリン暴露時の妊娠期間は、妊娠前又は第一期であった。受胎の7カ月前にリバビリンを中止した患者で特定できない奇形の報告が1件あった。2004年4月15日以降に8例妊娠症例（詳細不明）が追加報告されている。

女性患者の50例の妊娠症例のうち64件の有害事象（有害事象なし、妊娠中を含む）が報告された。その内正常出産（副作用なし・有害事象なし含む）23件、妊娠21件、人工流産15件、自然流産4件、奇形1件（詳細不明）であった。

男性患者のパートナー107例の妊娠症例のうち150例の有害事象（有害事象なし、妊娠中を含む）が報告された。その内正常出産（副作用なし・有害事象なし含む）75件、妊娠53件、人工流産17件、自然流産2件、新生児呼吸窮迫症候群1件、子宮内胎児死亡1件、鎖骨骨折1件であった。

リバビリンの CDS において、妊娠の可能性のある女性及びそのパートナーに投与中及び投与終了後6カ月間は避妊すること、及びこの期間は、ルーチンの妊娠テストを毎月実施すること、投与中又は投与終了後6カ月以内に妊娠した場合は、患者に対し、リバビリンの胎児への重大な催奇形性リスクについて通知することについて記載し、注意喚起している。

2.7.4.6.3 PEG-IFN α -2a 国内市販後データ

PEG-IFN α -2a は国内において、ペガシス皮下注90 μ g、同180 μ g として、2003年10月16日に「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果で承認された。

以下に、第3回安全性定期報告書（2005年3月25日提出、参考資料：5.3.6-13）で報告した国内で現在実施中の市販後調査の中間報告について概要を記載する。

なお、国内における48週投与時の安全性データについては、集計・分析結果を2005年10月に第4回安全性定期報告にて提出予定である。

(1) 使用成績調査

20■年■月■日時点で、登録例数の累計は■例であり、観察期間24週（投与開始から6カ月

後)までの調査症例数は■■■例である。

本調査は本剤が継続投与されている場合、最長2年間まで24週ごとに、治療経過を調査票に記載する。

1) 安全性の概要

当該調査単位期間中に103症例収集され、103例の安全性解析対象症例中55例に副作用が認められた。副作用の発現率は53.4% (55/103例)であり、重篤な有害事象発現症例は8.7% (9/103例)であった。

当該調査単位期間中までに報告された主な副作用（発現率が5%以上の副作用）を表 2.7.4.6.3-1に示した。

表 2.7.4.6.3-1 主な副作用（発現症例率が5%以上）

副作用名	副作用発現症例率	
	承認時まで	使用成績調査
倦怠感	55.62% (99/178例)	10.68% (11/103例)
ヘモグロビン減少	21.35% (38/178例)	5.83% (6/103例)
好中球数減少	75.28% (134/178例)	13.59% (14/103例)
血小板数減少	70.79% (126/178例)	20.39% (21/103例)
白血球数減少	64.61% (115/178例)	9.71% (10/103例)

また、患者背景別副作用等の発現状況の検討を以下の項目について行った。

性別、年齢、体重、診療区分（入院・外来区分）、使用理由、肝生検の実施、合併症の有無、既往歴、アレルギー歴、Serotype 検査、Genotype 検査、インターフェロン前治療歴、初回投与量、併用薬、併用療法、投与前白血球数、投与前好中球数、投与前ヘモグロビン量、投与前血小板数、投与前 HCV ウイルス量測定法、HCV ウイルス定性、投与前 ALT 値

その結果、体重では40 kg ≤ 50 kg 群、90 kg ≤ 群での副作用発現率が90%以上と高かった。既往歴の有無別では既往歴を有する症例群の副作用等発現症例率が67.7% (23/34例)で、既往歴を有しない症例群の副作用等発現症例率46.2% (30/65例)より有意に高かった (P=0.0417, χ^2 検定)。併用薬の有無別では併用薬有症例群の副作用等発現症例率が69.0% (40/58例)で、併用薬無症例群の副作用等発現症例率33.3% (15/45例)より有意に高かった (P=0.0003, χ^2 検定)。

(2) 市販後臨床試験

1) 安全性確認市販後臨床試験（血球変動試験、試験実施要綱 No. : ■■■■）

PEG-IFN α -2a 単剤の国内第II相臨床試験において、PEG-IFN α -2a 180 μ g の週1回投与は、rIFN α -2a 9 MIU 週3回投与に比し、有害事象としての自他覚症状の発現頻度は低い反面、リンパ球数、血小板数、赤血球数等の血球系臨床検査値異常の発現頻度が高い傾向が認められた。この傾向は海外臨床試験においても同様に認められていたことから、本剤は既存の rIFN α -2a とは異なる安全性プロファイルを有することが推測された（試験成績は「ペガシス皮下注90 μ g・同180 μ g 概要書」参照）。

よって、この安全性プロファイルを解明する一端として、■■■■を、■■■■を設定し、PEG-IFN α -2a 投与12週時までの血球系の変動を確認するための市販後臨床試験を実施した。実施期間は20■■年■■月～20■■年■■月の■■カ月である。

その結果、投与期間内で臨床上問題となる血球系の変動を示す症例は認めなかった。白血球

数、血小板数は、投与12週時まで低下する傾向が認められ、投与1週時までの変動幅が大きかった。好中球数は、投与翌日に上昇した後、投与1週時までは低下傾向を認めたが、その後、投与12週時までは大きな変動は認めなかった。また、リンパ球数は、投与翌日に低下した後、投与1週時までに投与直前値まで回復し、その後、投与12週時まで低下する傾向を認めた。ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値は、投与直後より投与12週時まで大きな変動は認められなかった。以上、投与12週間の血球系の変動は、PEG-IFN α -2a 投与開始直後から投与1週時までの血球系の変動幅は大きく、それに比べて、投与1週時以降投与12週時までの変動幅は小さかった。この変動幅はいずれも临床上問題となる変動ではなかった。

重篤な有害事象が2例2件（胃炎、うつ症状）に認められ、いずれも入院により重篤と判定された事象であったが、重症度は軽度であった。また、主な有害事象は、インフルエンザ様症状、皮膚症状、消化器症状であり、临床上問題となる事象は認めなかった。

本試験では、PAIgG が特発性血小板減少性紫斑病（ITP）を含む急激な血小板数減少の予測因子になり得るかの予備的検討として、投与前後での PAIgG の推移について検討を行った。スクリーニング期間を含めると投与前において、PAIgG が基準値（5～25 ng/10⁷ cells）を超えていた症例は、22例中15例であった。この15例中4例は、100 ng/10⁷ cells 以上であった。PAIgG の推移は、症例により様々であり、PEG-IFN α -2a 投与による血小板数減少と同時に PAIgG が増加する例や、また、逆に低下する例もあり、血小板数減少と PAIgG の関連性は見出せなかった。投与前後での PAIgG と血小板数の相関を検討したが、投与前、投与後いずれにおいても、PAIgG と血小板数との相関は認めなかった。これらの結果から、PEG-IFN α -2a 投与初期12週間においては、血小板数減少の予測因子として PAIgG を測定する意義は低いと考えられた。

現在、これら成績に関する総括報告書を作成中である。

2) 製造販売後臨床試験（承認条件試験、試験実施要綱 No. : XXXXXXXXXX）

ペガシス皮下注90 μ g・同180 μ g の承認条件に基づき、「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、IFN 未治療例に対する国内第Ⅱ相臨床試験の有効性及び安全性を確認すること、並びに、IFN 既治療例に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、PEG-IFN α -2a 180 μ g、週1回、48週間皮下投与による製造販売後臨床試験を計画中である。

(3) 市販後調査により厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症報告

2005年1月4日までに市販後調査で収集され、厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例の一覧を表 2.7.4.6.3-2に示す。

表 2.7.4.6.3-2 厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例一覧

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	発現日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語						
第1回	報告なし								
第2回	1	血液及びリンパ系障害	貧血 ^{注1)}	女	64	2004/03/19	回復	副作用	自発報告
	2		*骨髓抑制	男	52	2004/03/10	回復	副作用	自発報告
	3		好中球減少症	女	61	2004/03/10	回復	副作用	自発報告
	4		好中球減少症	男	73	2004/04/16	回復	副作用	自発報告
	22		好中球減少症 ^{注2)}	女	55	2004/02/05	軽快	副作用	自発報告
	5		血小板減少症	女	66	2004/03/23	未回復	副作用	自発報告
	6	内分泌障害	甲状腺機能亢進症 ^{注2)}	女	21	2004/03	回復	副作用	自発報告
	7		亜急性甲状腺炎	女	41	2004/04/06	軽快	副作用	自発報告
	2	全身障害及び投与局所様態	発熱 ^{注1)}	男	52	2003/12/16	回復	副作用	自発報告
	8		発熱 ^{注1)}	女	58	2004/01/17	回復	副作用	自発報告
	9		発熱 ^{注1)}	女	54	2004/02/13	回復	副作用	自発報告
	4		発熱 ^{注1)}	男	73	2004/04/15	回復	副作用	自発報告
	10		発熱 ^{注1)}	男	53	2004/04/21	回復	副作用	自発報告
	4		口渇 ^{注1)}	男	73	2004/04/15	回復	副作用	自発報告
	11	肝胆道系障害	肝機能異常	女	52	2004/04/09	軽快	副作用	自発報告
	12		肝障害	男	54	2004/03/06	軽快	副作用	使用成績調査
	13	感染症及び寄生虫症	敗血症	女	60	2004/03/23	回復	副作用	自発報告
	14		敗血症	女	63	2004/03/19	回復	副作用	使用成績調査
	8	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	女	58	2004/01/23	軽快	副作用	自発報告
	15		血中ブドウ糖増加	男	52	2004/03/24	回復	副作用	使用成績調査
	16		好中球数減少	女	62	2004/01/06	回復	副作用	使用成績調査
	17		好中球数減少 ^{注3)}	女	71	2004/01/20	不明	副作用	自発報告
	18		好中球数減少	女	68	2004/01/22	回復	副作用	使用成績調査
	19		好中球数減少	女	58	2004/01/21	回復	副作用	自発報告
	20		好中球数減少	女	66	2004/01/20	軽快	副作用	自発報告
	21		好中球数減少	男	54	2004/01/29	軽快	副作用	自発報告
	23		好中球数減少 ^{注2)}	男	39	2004/01/22	軽快	副作用	自発報告
	24		好中球数減少	女	56	2004/02/06	回復	副作用	使用成績調査
	25		好中球数減少	女	65	2004/02/16	回復	副作用	自発報告
	26		好中球数減少	女	60	2004/02/16	未回復	副作用	自発報告
	27		好中球数減少 ^{注2)}	男	56	2004/02/09	回復	副作用	自発報告
	28		好中球数減少	男	42	2004/02/23	軽快	副作用	自発報告
	29		好中球数減少	男	40	2004/02/10	不明	副作用	自発報告
	30		好中球数減少	男	41	2004/03/02	回復	副作用	自発報告
	31		好中球数減少	女	37	2004/02/23	不明	副作用	自発報告
	32		好中球数減少	男	62	2004/02/21	未回復	副作用	自発報告
	33		好中球数減少	男	不明	2004/02/28	不明	副作用	自発報告
	34		好中球数減少	女	66	2004/03/17	軽快	副作用	自発報告
	35		好中球数減少	女	59	2004/03/15	回復	副作用	自発報告
	36		好中球数減少	男	30	2004/03/23	軽快	副作用	自発報告
	37		好中球数減少	女	不明	2004/03/25	回復	副作用	自発報告
	38		好中球数減少 ^{注2)}	男	49	2004/04/08	回復	副作用	自発報告
	39		好中球数減少	女	44	2004/04/22	未回復	副作用	自発報告
	40		好中球数減少	男	49	2004/05/04	回復	副作用	自発報告

表 2.7.4.6.3-2 厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例一覧（続）

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	発現日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語						
第2回	41	臨床検査	好中球数減少	女	38	2004/04/27	回復	副作用	自発報告
	42		好中球数減少 ^{注2)}	女	75	2004/04/15	回復	副作用	使用成績調査
	43		好中球数減少	男	51	2004/05/17	回復	副作用	自発報告
	44		血小板数減少	男	65	2003/12/14	未回復	副作用	自発報告
	45		血小板数減少 ^{注2)}	男	53	2004/01/13	軽快	副作用	自発報告
	46		血小板数減少 ^{注2)}	男	59	2004/02/02	軽快	副作用	自発報告
	47		血小板数減少	女	70	2004/02/26	回復	副作用	使用成績調査
	48		血小板数減少	女	55	2004/02/06	未回復	副作用	自発報告
	49		血小板数減少	男	53	2004/03/13	未回復	副作用	自発報告
	50		血小板数減少	不明	75	2004/03/23	不明	副作用	自発報告
	51		血小板数減少	男	40	2004/03/17	不明	副作用	自発報告
	52		血小板数減少	女	59	2004/03/25	軽快	副作用	自発報告
	53		血小板数減少 ^{注2)}	男	70	2004/02/24	軽快	副作用	使用成績調査
	15		血小板数減少	男	52	2004/03/24	回復	副作用	使用成績調査
	54		白血球数減少	女	59	2004/02/06	軽快	副作用	自発報告
	55		白血球数減少	女	30	2004/03/08	軽快	副作用	自発報告
	47		白血球数減少	女	70	2004/02/26	回復	副作用	使用成績調査
	4		白血球数減少	男	73	2004/04/16	回復	副作用	自発報告
	56		白血球数減少	女	57	2004/03/14	回復	副作用	自発報告
	57	筋骨格系及び結合組織障害	*シェーグレン症候群	女	71	2004/04/03	軽快	副作用	使用成績調査
	58	神経系障害	脳梗塞	男	71	2004/03/26	回復	副作用	自発報告
	59	精神障害	うつ病 ^{注2)}	男	67	2004/04/06	回復	副作用	使用成績調査
	60		*多幸気分	女	38	2004/02	軽快	副作用	自発報告
	61	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	*肺胞出血	男	69	2004/04/18	死亡	副作用	自発報告
	62	皮膚及び皮下組織障害	紅斑 ^{注1)}	男	52	2004/03/24	回復	副作用	使用成績調査
	63		痒疹 ^{注1)} 注2)	女	67	2004/03/15	回復	副作用	自発報告
	64		発疹 ^{注1)}	女	49	2004/05/06	軽快	副作用	自発報告
	65		全身性皮疹 ^{注1)}	男	53	2004/01/16	回復	副作用	使用成績調査
	63		蕁麻疹 ^{注1)} 注2)	女	67	2004/03/15	回復	副作用	自発報告
第3回	66	血液及びリンパ系障害	貧血 ^{注1)}	男	54	2004/09/03	回復	副作用	自発報告
	67		貧血 ^{注1)}	男	44	2004/02/12	未回復	副作用	自発報告
	68		貧血 ^{注1)}	女	68	2004/04/21	回復	副作用	自発報告
	69		*播種性血管内凝固	女	66	2004/06/22	死亡	副作用	自発報告
	70		好中球減少症	男	75	2004/04/22	軽快	副作用	自発報告
	71		好中球減少症	男	54	2004/06/23	軽快	副作用	自発報告
	72		好中球減少症	女	75	2004/07/06	軽快	副作用	自発報告
	73		好中球減少症	男	65	2004/05/24	未回復	副作用	使用成績調査
	74		好中球減少症	男	43	2004/10/26	回復	副作用	自発報告
	75		好中球減少症	女	65	2004/06/15	回復	副作用	自発報告
	76		好中球減少症	男	60	2004/11/24	回復	副作用	自発報告
	77		汎血球減少症	女	72	2004/09/29	軽快	副作用	自発報告
	68		血小板減少症	女	68	2004/04/21	軽快	副作用	自発報告
	78		血小板減少症	女	68	2004/07/30	軽快	副作用	自発報告
	79		血小板減少症	男	69	2004/09/17	回復	副作用	自発報告
	80		血小板減少症	女	54	2004/09/06	軽快	副作用	自発報告

表 2.7.4.6.3-2 厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例一覧（続）

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	発現日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語						
第3回	81	心臓障害	不整脈	男	不明	不明	不明	副作用	自発報告
	81		*心停止	男	不明	不明	回復	副作用	自発報告
	82		*チアノーゼ	女	45	2004/10/22	回復	副作用	自発報告
	83		*洞房ブロック	女	84	2004/05/21	回復	副作用	自発報告
	84		*心室性期外収縮	男	69	2004/08/19	軽快	副作用	自発報告
	85		*心室性期外収縮	男	59	2004/07/20	未回復	副作用	使用成績調査
	86		*心室性期外収縮	女	66	2004/08/22	回復	副作用	自発報告
	6	内分泌障害	バセドウ病 ^{注2)} ^{注4)}	女	21	2004/03	不明	副作用	自発報告
	87		甲状腺機能亢進症	女	42	2004/07/08	不明	副作用	自発報告
	88		甲状腺機能亢進症	男	42	2004/07/05	未回復	副作用	自発報告
	89		甲状腺機能低下症	男	63	2004/08/12	軽快	副作用	自発報告
	90	眼障害	*閉塞隅角緑内障	男	77	2004/08/10	軽快	副作用	自発報告
	91		*霰粒腫	女	61	2004/02/20	軽快	副作用	使用成績調査
	92		*網膜剥離	女	不明	不明	不明	副作用	自発報告
	93		網膜出血	女	64	2004/04/19	軽快	副作用	自発報告
	94		網膜出血	男	47	2004/02/19	未回復	副作用	自発報告
	95		網膜出血	男	56	2004/04/01	未回復	副作用	使用成績調査
	96		網膜出血	女	69	2004/07	軽快	副作用	自発報告
	92		網膜出血	女	不明	不明	不明	副作用	自発報告
	97		*網膜静脈閉塞	女	60	2004/05/31	軽快	副作用	自発報告
	98		*網膜静脈閉塞	女	54	2004/06/30	未回復	副作用	使用成績調査
	99		網膜静脈血栓症 ^{注1)}	不明	不明	不明	不明	副作用	自発報告
	93		網膜症	女	64	2004/04/19	軽快	副作用	自発報告
	100	胃腸障害	下痢 ^{注1)}	男	62	2004/02/28	未回復	副作用	自発報告
	101		*出血性腸炎	女	73	2004/06/17	回復	副作用	自発報告
	102		胃炎 ^{注1)}	男	64	2004/04/26	回復	副作用	市販後臨床試験
	103		血便排泄	男	69	2004/07/23	回復	副作用	自発報告
	68		メレナ	女	68	2004/04/19	回復	副作用	自発報告
	104		*口の感覚鈍麻	男	56	2004/04/26	回復	副作用	使用成績調査
	67		*胃静脈瘤出血	男	44	2004/04/26	軽快	副作用	自発報告
	105	全身障害及び投与局所状態	胸痛 ^{注1)}	男	69	2004/03/08	軽快	副作用	使用成績調査
	106		倦怠感 ^{注1)}	女	59	2004/03/01	軽快	副作用	使用成績調査
	71		発熱 ^{注1)}	男	54	2004/06/21	回復	副作用	自発報告
	105		発熱 ^{注1)}	男	69	2004/03/08	回復	副作用	使用成績調査
	107		発熱 ^{注1)}	女	60	2004/07/02	回復	副作用	自発報告
	108		*突然死	女	62	2004/10/17	死亡	副作用	自発報告
	69	肝胆道系障害	*肝不全	女	66	2004/06/21	死亡	副作用	自発報告
	84		肝機能異常	男	69	2004/08/24	軽快	副作用	自発報告
	109		肝機能異常	女	63	2004/05/19	軽快	副作用	自発報告
	110		肝機能異常	女	55	2004/03/23	未回復	副作用	自発報告
	111		肝機能異常	男	49	2004/02/13	軽快	副作用	使用成績調査
	112		肝機能異常	男	不明	2004/08/06	不明	副作用	自発報告
	113		肝機能異常	男	56	2004/03/29	未回復	副作用	自発報告
	114		肝機能異常	男	43	2004/02/24	軽快	副作用	自発報告
	115		肝機能異常	女	59	2004/04/06	軽快	副作用	自発報告
	116		肝機能異常	男	63	2004/05/04	軽快	副作用	自発報告
	117		肝機能異常	女	46	2004/07/30	回復	副作用	自発報告
	118	免疫系障害	アナフィラキシーショック	男	61	2004/10/30	回復	副作用	自発報告

表 2.7.4.6.3-2 厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例一覧（続）

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	発現日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語						
第3回	119	感染症及び寄生虫症	口腔膿瘍 ^{注1)}	女	62	2004/02/28	回復	副作用	自発報告
	120		気管支炎 ^{注1)}	女	61	2004/03/24	軽快	副作用	使用成績調査
	121		蜂巣炎 ^{注1)}	男	55	2004/01/30	回復	副作用	使用成績調査
	122		肺炎 ^{注1)}	男	68	2004/08/09	回復	副作用	使用成績調査
	122	傷害、中毒及び処置合併症	*胃手術後症候群	男	68	2004/08/02	軽快	副作用	使用成績調査
	123		*硬膜下血腫	男	76	2004/07/06	軽快	副作用	使用成績調査
	89	臨床検査	*血中クレアチンホスホキナーゼ増加 ^{注1)}	男	63	2004/08/12	軽快	副作用	自発報告
	124		顆粒球数減少	女	45	2004/07/22	回復	副作用	自発報告
	91		好中球数減少	女	61	2004/02/20	未回復	副作用	使用成績調査
	101		好中球数減少	女	73	不明	不明	副作用	自発報告
	111		好中球数減少	男	49	2004/02/06	軽快	副作用	使用成績調査
	114		好中球数減少	男	43	2004/02/24	回復	副作用	自発報告
	125		好中球数減少	女	53	2004/02/06	回復	副作用	使用成績調査
	125		好中球数減少	女	53	2004/04/09	回復	副作用	使用成績調査
	126		好中球数減少	男	67	2004/05/28	軽快	副作用	自発報告
	127		好中球数減少	男	36	2004/02/14	回復	副作用	使用成績調査
	127		好中球数減少	男	36	2004/03/06	回復	副作用	使用成績調査
	127		好中球数減少	男	36	2004/05/15	回復	副作用	使用成績調査
	127		好中球数減少	男	36	2004/06/12	回復	副作用	使用成績調査
	128		好中球数減少	女	65	2004/04/23	回復	副作用	自発報告
	129		好中球数減少	女	39	2004/03/05	回復	副作用	自発報告
	130		好中球数減少	女	63	2004/02/06	未回復	副作用	使用成績調査
	131		好中球数減少	女	56	2004/01/22	未回復	副作用	使用成績調査
	132		好中球数減少	男	44	2004/06/04	軽快	副作用	自発報告
	133		好中球数減少	女	66	2004/05/18	回復	副作用	自発報告
	134		好中球数減少	女	62	2004/04/26	軽快	副作用	自発報告
	135		好中球数減少	女	72	2003/12/29	回復	副作用	使用成績調査
	136		好中球数減少	男	不明	2004/07/01	未回復	副作用	自発報告
	137		好中球数減少	女	71	2004/02/05	回復	副作用	使用成績調査
	138		好中球数減少	男	37	2004/04/06	軽快	副作用	自発報告
	139		好中球数減少	女	26	2004/07/10	未回復	副作用	自発報告
	140		好中球数減少	男	不明	2004/03/08	回復	副作用	自発報告
	141		好中球数減少	男	78	2004/06/11	回復	副作用	自発報告
	142		好中球数減少	男	54	2004/02/23	回復	副作用	使用成績調査
	143		好中球数減少	男	45	2004/03/15	回復	副作用	使用成績調査
	144		好中球数減少	女	63	2004/04/01	回復	副作用	使用成績調査
	145		好中球数減少	女	52	2004/05/28	回復	副作用	自発報告
	146		好中球数減少	男	58	2004/06/29	軽快	副作用	自発報告
	147		好中球数減少	女	60	2004/02/16	軽快	副作用	使用成績調査
	148		好中球数減少	女	47	2004/06/09	回復	副作用	自発報告
	149		好中球数減少	女	61	2004/01/26	軽快	副作用	使用成績調査
	150		好中球数減少	女	62	2004/03/16	回復	副作用	自発報告
	151		好中球数減少	女	57	2004/01/28	回復	副作用	自発報告
	152		好中球数減少	女	42	2004/06/09	軽快	副作用	自発報告
	153		好中球数減少	女	66	2004/02/19	軽快	副作用	使用成績調査
	154		好中球数減少	女	71	2004/02/13	回復	副作用	使用成績調査
	155		好中球数減少	男	63	2004/03/05	回復	副作用	使用成績調査
	156		好中球数減少	男	62	2004/02/13	未回復	副作用	自発報告
	157		好中球数減少	女	26	2003/12/26	未回復	副作用	使用成績調査

表 2.7.4.6.3-2 厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例一覧（続）

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	発現日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語						
第3回	158	臨床検査	好中球数減少	女	61	2003/12/17	軽快	副作用	使用成績調査
	159		好中球数減少	男	67	2004/06/07	未回復	副作用	使用成績調査
	160		好中球数減少	男	63	2004/03/04	軽快	副作用	使用成績調査
	161		好中球数減少	男	51	2004/02/24	軽快	副作用	使用成績調査
	162		好中球数減少	男	60	2004/03/16	回復	副作用	使用成績調査
	163		好中球数減少	女	55	2004/02/09	軽快	副作用	使用成績調査
	164		好中球数減少	男	52	2004/09/06	軽快	副作用	自発報告
	165		好中球数減少	男	61	2004/09/06	未回復	副作用	自発報告
	166		好中球数減少	女	54	2004/09/06	軽快	副作用	自発報告
	167		好中球数減少	女	59	2004/02/26	軽快	副作用	自発報告
	168		好中球数減少	女	55	2004/08/20	軽快	副作用	自発報告
	42		血小板数減少 ^{注2)}	女	75	2004/04/25	軽快	副作用	使用成績調査
	66		血小板数減少	男	54	2004/08/12	回復	副作用	自発報告
	69		血小板数減少	女	66	2004/06/24	死亡	副作用	自発報告
	107		血小板数減少	女	60	不明	不明	副作用	自発報告
	131		血小板数減少	女	56	2004/01/22	未回復	副作用	使用成績調査
	134		血小板数減少	女	62	2004/04/30	回復	副作用	自発報告
	143		血小板数減少	男	45	2004/03/29	回復	副作用	使用成績調査
	169		血小板数減少	男	49	不明	不明	副作用	自発報告
	170		血小板数減少	男	53	2004/04/24	軽快	副作用	自発報告
	171		血小板数減少	女	57	2004/04/15	不明	副作用	自発報告
	172		血小板数減少	男	54	2004/01/30	軽快	副作用	自発報告
	173		血小板数減少	男	57	2004/07/08	回復	副作用	自発報告
	174		血小板数減少	男	75	2004/04/13	軽快	副作用	使用成績調査
	175		血小板数減少	女	60	2004/02/16	回復	副作用	使用成績調査
	131		白血球数減少	女	56	2004/01/22	未回復	副作用	使用成績調査
	133		白血球数減少	女	66	2004/05/18	回復	副作用	自発報告
	175		白血球数減少	女	60	2004/01/28	回復	副作用	使用成績調査
	176		白血球数減少	女	60	2004/03/03	回復	副作用	自発報告
	177		白血球数減少	女	60歳代	2004/05	回復	副作用	自発報告
	177		白血球数減少	女	60歳代	2004/07	不明	副作用	自発報告
	178		トランスアミナーゼ上昇	女	67	2004/05/13	軽快	副作用	自発報告
	179	代謝及び栄養障害	糖尿病	男	49	2004/06/09	軽快	副作用	使用成績調査
	105	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛 ^{注1)}	男	69	2004/03/08	軽快	副作用	使用成績調査
	180		関節痛 ^{注1)}	女	54	2004/09/24	軽快	副作用	自発報告
	181		*腱鞘炎	男	57	2004/05/28	回復	副作用	自発報告
	182		*腱鞘炎	女	56	2004/07/01	未回復	副作用	自発報告
	183	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	*胃癌	男	64	2004/06/07	回復	副作用	自発報告
	184	神経系障害	脳幹梗塞	男	73	2004/08/17	軽快	副作用	自発報告
	185		脳出血	男	72	2004/07/22	軽快	副作用	自発報告
	186		脳出血	女	67	2004/06/06	不明	副作用	自発報告
	187		脳出血	男	51	2004/05/25	後遺症	副作用	自発報告
	188		脳出血	男	39	2004/06/12	回復	副作用	自発報告
	189		痙攣	男	60	2004/10/04	回復	副作用	自発報告
	190		*ギラン・バレー症候群	男	62	2004/09/09	未回復	副作用	使用成績調査

表 2.7.4.6.3-2 厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した症例一覧（続）

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	発現日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語						
第3回	191	精神障害	うつ病	男	63	2004/10/07	未回復	副作用	市販後臨床試験
	192		うつ病	女	66	2004/07/15	軽快	副作用	自発報告
	193		自殺企図	女	66	2004/08/16	軽快	副作用	自発報告
	194		自傷行動	男	52	2004/07/27	回復	副作用	使用成績調査
	195		*精神障害	女	67	2004/08/25	回復	副作用	自発報告
	196	腎及び尿路障害	腎障害	男	71	2004/04/07	軽快	副作用	使用成績調査
	197		急性腎不全	女	57	2004/06/11	回復	副作用	自発報告
	69		腎機能障害	女	66	2004/06/01	死亡	副作用	自発報告
	198	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽 ^{注1)}	女	41	2004/04/30	軽快	副作用	自発報告
	107		鼻出血	女	60	2004/06/27	回復	副作用	自発報告
	88		間質性肺疾患	男	42	2004/07/05	軽快	副作用	自発報告
	199		間質性肺疾患	女	69	2004/05/28	軽快	副作用	使用成績調査
	200		間質性肺疾患	女	72	2004/04/14	未回復	副作用	使用成績調査
	201		間質性肺疾患	男	不明	不明	不明	副作用	自発報告
	202		間質性肺疾患	女	72	2004/07/05	未回復	副作用	自発報告
	203		間質性肺疾患	男	51	2004/09/27	軽快	副作用	自発報告
	66		*胸水	男	54	2004/09/09	軽快	副作用	自発報告
	106	皮膚及び皮下組織障害	*無汗症	女	59	2004/03/01	軽快	副作用	使用成績調査
	204		薬剤性皮膚炎 ^{注1)}	男	76	2004/10/16	回復	副作用	自発報告
	205		湿疹	女	62	2004/10/14	未回復	副作用	使用成績調査
	206		*多形紅斑	女	70	2004/05/20	軽快	副作用	自発報告
	207		*多形紅斑	女	61	2004/08/23	軽快	副作用	自発報告
	208		全身性皮疹 ^{注1)}	女	57	2004/05/23	回復	副作用	自発報告
	209		蕁麻疹 ^{注1)}	男	35	2004/08/23	回復	副作用	自発報告
	210		蕁麻疹 ^{注1)}	女	65	2004/10/08	回復	副作用	自発報告
	211		全身紅斑 ^{注1)}	女	70	2004/04/06	軽快	副作用	自発報告
	168		中毒性皮疹 ^{注4)}	男	49	2004/09/27	軽快	副作用	自発報告

*：「使用上の注意」（平成15年12月改訂）から予測できない副作用・感染症

注1) 本事象は「使用上の注意」の「その他の副作用」欄に記載済であるが、「重大な副作用」欄に記載がなく、重篤な副作用であることから予測不可能として15日報告を行った。

注2) 本事象は追加情報入手により、当該調査単位期間中に追加報告を行った。

注3) 本事象は追加情報入手により、当該調査単位期間中に取下げ報告を行った。

注4) 本事象は完了報告時、「使用上の注意」から予測できない副作用と判断していたが、その後の社内検討により予測可能と判断した。

第1回：平成15年7月5日～平成16年1月4日

第2回：平成16年1月5日～平成16年7月4日

第3回：平成16年7月5日～平成17年1月4日

2.7.4.7 付録

該当なし

2.7.4.8 参考文献

- 1) Connor E, Morrison S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of systemic ribavirin in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 532-539.
(2.5.7 参考文献36) と同じ)
- 2) Japour AJ, Lertora JJ, et al. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13: 235-246. (2.5.7 参考文献34) と同じ)
- 3) Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (suppl 1): 17-24.
(2.5.7 参考文献35) と同じ)
- 4) Modeling of sustained virological response and incidence of anemia to explore the relationship with ribavirin dose, exposure and prognostic factors. ■■■■ 20■■. ロシュ社社内資料.