

## 審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ペガシス皮下注90 $\mu$ g、同皮下注180 $\mu$ g  
[一 般 名] ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)  
[申 請 者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成23年1月27日

### [審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 23 年 8 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ペガシス皮下注 180 $\mu$ g 、同皮下注 90 $\mu$ g
[一 般 名]	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル(1.0mL)中にペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) をインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)として 180 $\mu$ g 又は 90 $\mu$ g 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 及び (6) 新効能・新用量医薬品
[特記事項]	優先審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 8 月 18 日

[販 売 名] ペガシス皮下注 180 $\mu$ g 、同皮下注 90 $\mu$ g  
[一 般 名] ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 1 月 27 日  
[審査結果]

提出された資料から、B 型慢性活動性肝炎患者における本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <ペガシス皮下注 180 $\mu$ g>

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

<ペガシス皮下注 90 $\mu$ g>

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

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]

<ペガシス皮下注 180 $\mu$ g>

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

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

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

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

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

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

3. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1 回 90 $\mu$ g (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週 1 回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回の投与量を 180 $\mu$ g とすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

<ペガシス皮下注 90 $\mu$ g>

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

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

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

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

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

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

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

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

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

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

4. B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1 回 90 $\mu$ g (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週 1 回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回の投与量を 180 $\mu$ g とすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(下線部追加、変更)

(本申請の後、点線部の追加承認及び記載整備が行われた)

## 審査報告 (1)

平成 23 年 7 月 14 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ペガシス皮下注 180 $\mu$ g、 同皮下注 90 $\mu$ g
[一 般 名]	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1.0mL) 中にペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)をインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)として 180 $\mu$ g 又は 90 $\mu$ g 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 3. <u>B 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<u>C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。</u> <u>B 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HBV-DNA、HBe 抗原等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。</u> 通常、成人には 1 回 180 $\mu$ g を週 1 回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
------------	---

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

B 型慢性肝炎は、B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）の持続感染により肝機能障害を引き起こす疾患である。国内における HBV 感染者数は約 110～140 万人、B 型慢性肝炎の患者数は約 5 万人、肝硬変及び肝癌の患者数は約 2 万人と推計されている（厚生労働省 第 1 回肝炎対策

推進協議会 平成 22 年 6 月 17 日 資料 4-1)。B 型慢性肝炎では、自然経過によりセロコンバージョンが起こり肝炎が沈静化することもあるが、炎症が長期に持続した場合には肝硬変への進展、肝細胞癌の発生を伴うこともある。HBV は慢性肝炎、肝硬変及び原発性肝細胞癌の主要な原因の一つであり、全世界では毎年 100 万人以上が死亡していると報告されている (N Engl J Med 337: 1733-1745, 1997)。

B 型慢性肝炎の治療目標は、HBV の排除又は永続的な増殖の抑制により肝機能を正常に維持し、肝硬変への進展を抑制又は肝癌発症を阻止することである。現在、本邦では、B 型慢性肝炎に対し、肝底護療法と抗ウイルス療法が行われている。

肝底護療法は肝炎の沈静化を目的としたもので、ウルソデオキシコール酸又はグリチルリチン製剤等が用いられるが、HBV の陰性化は望めない。抗ウイルス療法としては、核酸アナログ製剤及びインターフェロン (以下、「IFN」) 製剤が用いられている。核酸アナログ製剤であるラミブジン、アデホビル ピボキシル及びエンテカビル水和物 (以下、「エンテカビル」) は、HBV の増殖を抑制する薬剤であり、IFN 製剤と比較して副作用は少ないが、催奇形性の問題や、投与を中止すると肝炎が再燃するため治療期間が長期化し生涯に亘る可能性があり、耐性ウイルスの出現による肝機能の悪化や肝炎の重症化も問題点として挙げられている。IFN 製剤には、IFN- $\alpha$  製剤及び IFN- $\beta$  製剤 (以下、「従来型 IFN 製剤」) があり、限定された治療期間で一定の効果が期待できるが、十分な有効性が得られているわけではない。また、副作用としてインフルエンザ様症状等が高率に出現し、うつ症状等で投与継続が困難となる例が認められる。以上、本邦における B 型慢性肝炎の抗ウイルス療法について、一定の治療成果は得られているものの、いずれも問題点は残されている。

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) に分岐メトキシポリエチレングリコールを共有結合した修飾タンパク質であり、従来型 IFN 製剤と比較して持続的な体内動態を示すことから、従来型 IFN 製剤が週 3 回以上の投与を必要としたのに対し投与頻度の低減が可能な IFN 製剤として開発され、2003 年 10 月に「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、その後、2007 年 1 月にリバビリンとの併用による、セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者、及び IFN 単独療法で無効又は IFN 単独療法後再燃した患者に対する「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果が追加承認されている。

今般、申請者は、B 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験を実施し、その試験成績を踏まえて承認申請に至った。なお、本申請後、2011 年 7 月にリバビリンとの併用による「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」の効能・効果が更に追加承認された。

海外においては、本薬は B 型慢性肝炎に対して、2005 年 2 月に欧州、2005 年 5 月に米国でそれぞれ承認されて以降、2011 年 6 月現在、110 カ国以上で承認されている。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) HBV に対する *in vivo* 抗ウイルス作用 (4.2.1.1-1 : 試験番号 PBC-HI09-033)

HBV (genotype C) を感染させた雄性ヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス)<sup>1</sup> に、本薬 30 $\mu$ g/kg、90 $\mu$ g/kg 又は溶媒 (生理食塩液) を週 2 回 2 週間 (day1、4、8 及び 11) 反復皮下投与し、各投与日及び最終投与 4 日後の血清中 HBV-DNA 濃度が TaqMan PCR 法により測定された。溶媒群では、試験期間を通じて血清中 HBV-DNA 濃度推移に大きな変化は認められなかったが、本薬投与群では、いずれの群も経時的かつ用量に応じて血清中 HBV-DNA 濃度が低下する傾向が認められ、最終投与 4 日後の血清中 HBV-DNA 濃度 (相乗平均 $\pm$ 標準偏差) は、溶媒群、本薬 30 $\mu$ g/kg 群及び 90 $\mu$ g/kg 群でそれぞれ  $3.3 \times 10^9 \pm 2.2 \times 10^9$  copies/mL、 $7.9 \times 10^7 \pm 6.1 \times 10^7$  copies/mL 及び  $2.8 \times 10^7 \pm 1.9 \times 10^7$  copies/mL であった。

##### <審査の概略>

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験では HBV-DNA の陰性化が認められていないが、当該試験成績を以て、ヒトにおける本薬の有効性が裏付けられたと判断した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

HBV を感染させた PXB マウスの試験系 (以下、「本試験系」) は、実施可能な試験系のうちでは、*in vivo* で抗 HBV 効果が評価可能な唯一の試験系であるが<sup>2</sup>、PXB マウスではウイルス排除機構の一部を担う免疫系が確立されていないこと、本薬はマウス IFN 受容体には作用せず、移植したヒト肝細胞のみにしか作用しないことから、本薬のヒトの免疫系全体に対する作用を含む薬効評価は行えず、直接的な抗 HBV 効果についてのみ評価可能な試験系であると考えられる。したがって、本試験系では、臨床と同様のウイルスの陰性化を指標とした本薬の薬効評価は困難であると考えられる。以上より、効力を裏付ける試験においては、血清中 HBV-DNA 濃度を指標に本薬の抗 HBV 効果を検討することを目的とし、その結果、検討した用法・用量にて用量に応じた血清中 HBV-DNA 濃度の低下作用が認められたことから、本薬の抗 HBV 効果は示されたと判断し、これ以上の投与量又は投与回数の検討は行わなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点で実施可能な唯一の試験系である本試験系においても、本薬の有効性評価には限界があるとの申請者の説明は理解できる。本試験において臨床における本薬の有効性が十分裏付けられたとは言えないものの、用量に応じた血清中 HBV-DNA 濃度の低下作用が認められたことから、少なくとも本薬の直接的な抗 HBV 効果は推察されると考える。

<sup>1</sup> urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) の遺伝子を導入した重症複合免疫不全 (SCID) マウスに、ヒト肝細胞を移植することにより、その肝臓の 70%以上がヒト肝細胞で構成されていると想定されるマウス (Am J Pathol 165: 901-912, 2004)

<sup>2</sup> 抗 HBV 薬の薬効を評価できる試験系には、他にチンパンジーを用いた試験系があるが、倫理的な観点から実施が困難である

## (ii) 薬物動態試験及び毒性試験成績の概要

薬物動態試験及び毒性試験成績に関する資料は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

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

生物薬剤学及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。また、臨床薬理試験成績に関する資料は提出されていないが、有効性及び安全性に係る評価資料として提出された国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JV20015）において、本薬の薬物動態が検討されている。国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JV20015）における本薬の血清中又は血漿中濃度の測定には、本薬の初回承認申請時（2003年10月承認）に資料が提出された分析法（ELISA法）が用いられた。

### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として1試験の成績が提出された。

#### (1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験番号 JV20015：5.3.5.1-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

20歳以上で、表1の基準に該当するHBe抗原陽性及びHBe抗原陰性のB型慢性肝炎患者（目標症例数：HBe抗原陽性患者200例<sup>3</sup>、HBe抗原陰性患者60例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化部分盲検<sup>4</sup>並行群間比較試験が国内34施設で実施された。

<表1 主な選択・除外基準>

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>スクリーニング検査にて、HBs抗原陽性、HBs抗体陰性であり、更に登録日から6ヵ月以上前の血液検査でHBe抗原、HBs抗原、HBV-DNA、DNAポリメラーゼのいずれかが陽性であることが確認された患者（登録日から6ヵ月以上前の血液検査が確認できない場合は、スクリーニング時のIgM HBe抗体が3以下である患者）</li><li>登録日6ヵ月以内に、基準値上限を超えるALT値が14日間以上の間隔をあけて2回以上みられた患者（少なくとも1回は登録前60日以内）</li><li>HBe抗原陽性患者：スクリーニング検査にてHBe抗原陽性、HBe抗体陰性、DNAポリメラーゼ陽性、HBV-DNA（ロシユPCR）が5.7Logコピー/mL以上<sup>5</sup></li><li>HBe抗原陰性患者：スクリーニング検査にてHBe抗原陰性、HBV-DNA（ロシユPCR）が5.0Logコピー/mL以上</li></ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>肝硬変、肝不全、肝癌の患者又は既往歴を有する患者</li><li>臨床検査値：好中球数1,500/mm<sup>3</sup>未満、血小板数90,000/mm<sup>3</sup>未満、ヘモグロビン濃度10g/dL未満 プロトロン時間基準値上限からの延長&gt;2.0秒又は活性値&lt;60% ALT値が基準値上限の10倍以上、総ビリルビン&gt;2.0mg/dL、血清アルブミン&lt;3.2g/dL</li></ul>
--

用法・用量は、HBe抗原陽性患者では、本薬90μg又は180μgを週1回、24週間又は48週間皮下投与（以下、それぞれ「90μg/24W群」、「180μg/24W群」、「90μg/48W群」及び「180μg/48W群」）することとされ、対照群として、インターフェロンアルファ（NAMALWA）（以下、

<sup>3</sup> genotype Cを85%（170例）以上登録することとされた

<sup>4</sup> HBe抗原陽性患者のHLBI/24W群は非盲検

<sup>5</sup> 治験期間中に、AMPLICORE法からTaqman法へ測定法が変更されたが、本試験の症例取り扱い検討会（20■■年■■月■■日）において、両測定法の間に良好な相関関係が報告されていることから、Taqman法による測定値をAMPLICORE法による測定値として取り扱うこととされた。また、AMPLICORE法及びTaqman法による測定がともに実施された場合、保存血清を用いて測定したTaqman法による測定値ではなく、採血直後に測定されたAMPLICORE法による測定値が採用された。

「HLBI」) 6MIU を週 3 回、24 週間皮下投与 (以下、「HLBI/24W 群」) することとされた。HBe 抗原陰性患者では、本薬 90 $\mu$ g 又は 180 $\mu$ g を週 1 回、48 週間皮下投与 (以下、それぞれ「90 $\mu$ g 群」及び「180 $\mu$ g 群」) することとされ、対照群は設定されなかった。

また、血球系の減少あるいは肝機能異常が認められた場合には、表 2 の基準に従って、治験薬の投与量を調節することとされた。

<表 2 減量、休薬及び中止基準>

検査項目	検査値	本薬	HLBI
Hb 濃度	<8.5g/dL	中止	中止
好中球数	<750/mm <sup>3</sup>	750/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで 1/2 量に減量 回復後全量で投与再開	変更なし
	<500/mm <sup>3</sup>	500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬 回復後 1/2 量で投与再開 (750/mm <sup>3</sup> 以上に回復した場合でも 医師の判断にて 1/2 量で投与継続可)	変更なし
	<250/mm <sup>3</sup>	中止	中止
白血球数	<2,000/mm <sup>3</sup>	変更なし	休薬
血小板数	<50,000/mm <sup>3</sup>	50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで 1/2 量に減量 回復後全量で投与再開	休薬
	<25,000/mm <sup>3</sup>	中止	中止
ALT 値	前回測定値から 100U/L 以上上昇	変更なし (ALT 値が低下傾向を示すまで、2 週間毎の経過観察)	
	$\geq$ 500U/L	休薬 (2 週間毎の経過観察を行い、ALT 値が低下した場合、医師の判断により同一用量で再開可)	
総ビリルビン値	$\geq$ 2.5mg/dL	休薬 (2 週間毎の経過観察を行い、総ビリルビン値が低下した場合、医師の判断により同一用量で再開可)	

治験薬が投与された、HBe 抗原陽性患者 207 例 (90 $\mu$ g/24W 群、180 $\mu$ g/24W 群、90 $\mu$ g/48W 群及び 180 $\mu$ g/48W 群各 41 例、HLBI/24W 群 43 例)、HBe 抗原陰性患者 61 例 (90 $\mu$ g 群 32 例及び 180 $\mu$ g 群 29 例) の全例がそれぞれ Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、HBe 抗原陽性患者における主要評価項目である、「投与終了後 24 週時の複合評価 (HBe セロコンバージョン<sup>6</sup>かつ HBV-DNA 5.0log copies/mL 未満<sup>7</sup>かつ ALT 40IU/L 以下)」を満たした患者の割合 (以下、「複合評価有効率」) を表 3 に示した。90 $\mu$ g/48W 群と 180 $\mu$ g/48W 群の併合群 (以下、「48W 併合群」) と HLBI/24W 群との有効率の差 [95%信頼区間] は 11.3% [0.0%, 22.6%] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である -7% を上回ったことから、HLBI/24W 群に対する 48W 併合群の非劣性が検証された。一方、90 $\mu$ g/24W 群と 180 $\mu$ g/24W 群の併合群 (以下、「24W 併合群」) と HLBI/24W 群との有効率の差 [95%信頼区間] は 0.3% [-9.1, 9.8%] であり、95%信頼区間の下限値が -7% を下回ったことから、HLBI/24W 群に対する 24W 併合群の非劣性は検証されなかった。<sup>8</sup>

<sup>6</sup> HBe 抗原消失かつ HBe 抗体発現

<sup>7</sup> 当初は「HBV-DNA 陰性化 (5.0log copies/mL 未満)」と記載していたが、専門委員からの指摘を踏まえ、ウイルス量での記載に変更した (以下、同様)

<sup>8</sup> HLBI/24W 群と 48W 併合群及び HLBI/24W 群と 24W 併合群の比較が主要な解析とされ、HLBI/24W 群に対する 48W 併合群の非劣性が検証された場合に、HLBI/24W 群と 24W 併合群の比較が行われることとされた

<表 3 投与終了後 24 週時の複合評価有効率 (HBe 抗原陽性患者) >

	24W 併合群 (82 例)	48W 併合群 (82 例)	HLBI/24W 群 (43 例)
有効例数	6 例	15 例	3 例
複合評価有効率 [95%信頼区間]	7.3% [2.7%, 15.2%]	18.3% [10.6%, 28.4%]	7.0% [1.5%, 19.1%]
HLBI/24W 群との差 [95%信頼区間]	0.3% [-9.1%, 9.8%]	11.3% [0.0%, 22.6%]	—

HBe 抗原陰性患者における主要評価項目である「投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の患者の割合」(以下、「HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率」)及び「投与終了後 24 週時の ALT 40IU/L 以下の患者の割合」(以下、「ALT 40IU/L 以下の達成率」)は、表 4 に示すとおりであった。

<表 4 投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率及び ALT 40IU/L 以下の達成率 (HBe 抗原陰性患者) >

	90µg 群 (32 例)	180µg 群 (29 例)
HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の例数	12 例	11 例
HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率 [95%信頼区間]	37.5% [21.1%, 56.3%]	37.9% [20.7%, 57.7%]
ALT40IU/L 以下の例数	22 例	19 例
ALT40IU/L 以下の達成率 [95%信頼区間]	68.8% [50.0%, 83.9%]	65.5% [45.7%, 82.1%]

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)は、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者ともに全例で認められた。HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者それぞれについて、いずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 5~表 8 に示した。

<表 5 いずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象 (HBe 抗原陽性患者) >

	90µg/24W 群 (41 例)		180µg/24W 群 (41 例)		90µg/48W 群 (41 例)		180µg/48W 群 (41 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	41	100.0%	41	100.0%	41	100.0%	41	100.0%	43
好中球数減少	68.3%	28	95.1%	39	92.7%	38	87.8%	36	83.7%	36
発熱	70.7%	29	82.9%	34	80.5%	33	80.5%	33	93.0%	40
頭痛	48.8%	20	68.3%	28	70.7%	29	70.7%	29	76.7%	33
倦怠感	48.8%	20	53.7%	22	65.9%	27	78.0%	32	83.7%	36
白血球数減少	39.0%	16	73.2%	30	61.0%	25	82.9%	34	30.2%	13
鼻咽頭炎	41.5%	17	39.0%	16	58.5%	24	56.1%	23	44.2%	19
ALT 増加	68.3%	28	61.0%	25	56.1%	23	63.4%	26	60.5%	26
咽喉頭疼痛	39.0%	16	36.6%	15	56.1%	23	43.9%	18	27.9%	12
咳嗽	26.8%	11	26.8%	11	56.1%	23	43.9%	18	25.6%	11
AST 増加	65.9%	27	51.2%	21	46.3%	19	51.2%	21	58.1%	25
鼻漏	22.0%	9	24.4%	10	46.3%	19	26.8%	11	27.9%	12
血小板数減少	22.0%	9	56.1%	23	39.0%	16	46.3%	19	20.9%	9
注射部位紅斑	26.8%	11	17.1%	7	34.1%	14	22.0%	9	20.9%	9
悪心	19.5%	8	26.8%	11	29.3%	12	36.6%	15	34.9%	15
γGTP 増加	36.6%	15	39.0%	16	26.8%	11	39.0%	16	32.6%	14
関節痛	29.3%	12	19.5%	8	24.4%	10	36.6%	15	32.6%	14
脱毛症	4.9%	2	29.3%	12	22.0%	9	41.5%	17	34.9%	15
下痢	24.4%	10	31.7%	13	19.5%	8	46.3%	19	18.6%	8

<表6 いずれかの群で30.0%以上に認められた副作用 (HBe 抗原陽性患者) >

	90µg/24W 群 (41 例)		180µg/24W 群 (41 例)		90µg/48W 群 (41 例)		180µg/48W 群 (41 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	41	100.0%	41	100.0%	41	100.0%	41	100.0%	43
好中球数減少	68.3%	28	95.1%	39	92.7%	38	87.8%	36	83.7%	36
発熱	58.5%	24	80.5%	33	73.2%	30	68.3%	28	93.0%	40
頭痛	46.3%	19	68.3%	28	68.3%	28	65.9%	27	76.7%	33
倦怠感	46.3%	19	53.7%	22	65.9%	27	78.0%	32	81.4%	35
白血球数減少	39.0%	16	73.2%	30	61.0%	25	82.9%	34	30.2%	13
ALT 増加	63.4%	26	58.5%	24	51.2%	21	61.0%	25	53.5%	23
AST 増加	61.0%	25	51.2%	21	41.5%	17	48.8%	20	51.2%	22
血小板数減少	22.0%	9	56.1%	23	39.0%	16	46.3%	19	20.9%	9
咳嗽	17.1%	7	9.8%	4	36.6%	15	24.4%	10	7.0%	3
注射部位紅斑	26.8%	11	17.1%	7	34.1%	14	22.0%	9	18.6%	8
γGTP 増加	34.1%	14	39.0%	16	24.4%	10	36.6%	15	30.2%	13
関節痛	22.0%	9	19.5%	8	22.0%	9	36.6%	15	32.6%	14
脱毛症	4.9%	2	29.3%	12	22.0%	9	41.5%	17	34.9%	15

<表7 いずれかの群で30.0%以上に認められた有害事象 (HBe 抗原陰性患者) >

	90µg 群 (32 例)		180µg 群 (29 例)			90µg 群 (32 例)		180µg 群 (29 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	32	100.0%	29	脱毛症	40.6%	13	41.4%	12
好中球数減少	78.1%	25	86.2%	25	鼻咽頭炎	40.6%	13	44.8%	13
発熱	75.0%	24	86.2%	25	関節痛	37.5%	12	48.3%	14
頭痛	75.0%	24	72.4%	21	咽喉頭疼痛	37.5%	12	37.9%	11
倦怠感	75.0%	24	62.1%	18	悪心	34.4%	11	24.1%	7
白血球数減少	65.6%	21	79.3%	23	鼻漏	31.3%	10	13.8%	4
血小板数減少	50.0%	16	62.1%	18	ALT 増加	25.0%	8	41.4%	12
下痢	46.9%	15	24.1%	7	AST 増加	21.9%	7	34.5%	10
咳嗽	43.8%	14	41.4%	12	そう痒症	12.5%	4	34.5%	10

<表8 いずれかの群で30.0%以上に認められた副作用 (HBe 抗原陰性患者) >

	90µg 群 (32 例)		180µg 群 (29 例)			90µg 群 (32 例)		180µg 群 (29 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	32	100.0%	29	脱毛症	40.6%	13	41.4%	12
好中球数減少	78.1%	25	86.2%	25	関節痛	37.5%	12	37.9%	11
頭痛	75.0%	24	72.4%	21	下痢	37.5%	12	13.8%	4
倦怠感	75.0%	24	62.1%	18	悪心	31.3%	10	24.1%	7
発熱	71.9%	23	79.3%	23	ALT 増加	25.0%	8	37.9%	11
白血球数減少	65.6%	21	79.3%	23	AST 増加	21.9%	7	34.5%	10
血小板数減少	50.0%	16	62.1%	18	そう痒症	12.5%	4	34.5%	10

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、HBe 抗原陽性患者では、90µg/24W 群、180µg/24W 群、90µg/48W 群及び180µg/48W 群で各7.3% (3/41 例) に認められ、HLBI/24W 群で11.6% (5/43 例) に認められた。HBe 抗原陽性患者のいずれかの群で2例以上に認められた重篤な事象を表9に示した。また、重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、90µg/24W 群の「ALT 増加」1例、180µg/24W 群の「AST 増加・ALT 増加・血中ビリルビン増加」及び「AST 増加・ALT 増加」各1例、90µg/48W 群の「ALT 増加・肝機能異常・倦怠感」及び「AST 増加・ALT 増加」各1例、180µg/48W 群の「B 型肝炎」、「うつ病」及び「急性扁桃炎」各1例、HLBI/24W 群の「ALT 増加」2例及び「頭位性回転性めまい」1例であった。

<表9 いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象 (HBe 抗原陽性患者) >

	90μg/24W 群 (41例)		180μg/24W 群 (41例)		90μg/48W 群 (41例)		180μg/48W 群 (41例)		HLBI/24W 群 (43例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	7.3%	3	7.3%	3	7.3%	3	7.3%	3	11.6%	5
ALT 増加	2.4%	1	4.9%	2	7.3%	3	0.0%	0	4.7%	2
AST 増加	0.0%	0	4.9%	2	2.4%	1	0.0%	0	0.0%	0
胃腸炎	4.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

HBe 抗原陰性患者では、重篤な有害事象は 90μg 群 6.3% (2/32 例) に認められたが、180μg 群では認められなかった。2 例以上に認められた重篤な有害事象、及び治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められなかった。

また、本試験において本薬の薬物動態が検討され<sup>9</sup>、投与量の調節が行われなかった患者における本薬の血清中トラフ濃度推移は、90μg 及び 180μg のいずれにおいても、HBe 抗原陽性及び陰性患者で同様の推移を示し、血清中本薬トラフ濃度は投与 4 週頃からほぼ一定の値で推移した。また、投与 12 週時の薬物動態パラメータを表 10 に示した。

<表10 投与12週時の薬物動態パラメータ (HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者) <sup>a)</sup>>

	HBe 抗原陽性患者			HBe 抗原陰性患者		
	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng·h/mL)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (ng·h/mL)
90μg/48W 群	13	10.4±4.52	1,380±661	8	14.8±8.59	1,830±929
180μg/48W 群	15	22.2±8.89	3,080±1,220	8	20.4±14.3	2,680±1,820

平均値±標準偏差

a) 本薬の同一用量が 12 週時点及びその直前 4 週間以上投与されていた患者 (HBe 抗原陽性患者: 90μg/48W 群 13 例及び 180μg/48W 群 15 例、HBe 抗原陰性患者: 90μg 群 8 例及び 180μg 群 8 例) が対象とされた

## <審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

### (1) B 型慢性肝炎の治療体系と本薬の位置付けについて

申請者は、現在の本邦での B 型慢性肝炎の治療体系における本薬の位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における治療指針として、「厚生労働省研究班による B 型慢性肝炎の治療ガイドライン (2011 年 3 月改訂)」(平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業) (以下、「治療ガイドライン」) があり、推奨される治療法について、IFN に対する反応性から年齢 (35 歳以上、35 歳未満) で区切り、さらに HBe 抗原 (陽性、陰性) と HBV-DNA 量 (7.0log copies/mL 以上、7.0log copies/mL 未満) により、表 11 のように設定されている。

<sup>9</sup> 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の血漿中濃度が測定された 66 例 (HBe 抗原陽性患者: 90μg/48W 群 18 例及び 180μg/48W 群 21 例、HBe 抗原陰性患者: 90μg 群 13 例及び 180μg 群 14 例) が対象とされた

<表 11 厚生労働省研究班による B 型慢性肝炎の治療ガイドライン>

年齢	35 歳未満		35 歳以上	
	≥7log copies/mL	<7log copies/mL	≥7log copies/mL	<7log copies/mL
HBe 抗原陽性	① IFN 長期投与 (24~48 週) ② エンテカビル	① IFN 長期投与 (24~48 週) ② エンテカビル	① エンテカビル ② Sequential 療法 (エンテカビル+IFN 連続療法) <sup>a)</sup>	① エンテカビル ② IFN 長期投与 (24~48 週)
HBe 抗原陰性	① Sequential 療法 (エンテカビル+IFN 連続療法) <sup>a)</sup> ② エンテカビル	① 経過観察又はエンテカビル ② IFN 長期投与 (24 週)	エンテカビル	① エンテカビル ② IFN 長期投与 (24~48 週)
	血小板数 150,000/mm <sup>3</sup> 未満又は F2 以上の進行例には最初からエンテカビル			

治療対象：ALT≥31IU/L で、HBe 抗原陽性例は HBV-DNA 量≥5log copies/mL、HBe 抗原陰性例は HBV-DNA 量≥4log copies/mL、肝硬変では HBV-DNA 量≥3 log copies/mL

a) 核酸アナログ製剤により HBe 抗原が陰性化し HBV-DNA の陰性化期間が 1 年以上経過している患者において drug free をめざす治療法

35 歳以上の患者及び HBV-DNA 量が高値の患者は、IFN 製剤に対する反応性が低いと考えられており、基本的にエンテカビルでの治療が推奨されている。HBe 抗原が陰性の患者では、HBV-DNA 量が 7.0log copies/mL 未満の患者でもエンテカビルによる治療が第一選択とされており、エンテカビルが投与できない場合は IFN 製剤による治療が推奨されている。ただし、治療対象基準に近い患者では積極的治療を施さなくても生化学的・組織学的所見の改善が認められることがあることから、35 歳未満の患者では経過観察が推奨されている。

以上のように、国内において HBe 抗原陽性患者のみならず、未承認ではあるものの HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎患者に対しても IFN 製剤による治療が推奨されており、臨床現場では HBe 抗原陰性患者に対する有効性・安全性が確認された IFN 製剤の承認が強く望まれていると考えられる。

JV20015 試験において、HBe 抗原陽性及び陰性患者に対する本薬の有効性は示されており、さらに、本薬は週 1 回投与であることから、週 3 回以上の投与が必要な従来型 IFN 製剤に比べ利便性が高いと考える。一方、今回の試験では、治療ガイドラインで HBe 抗原陰性患者及び 35 歳以上の HBe 抗原陽性患者における第一選択薬とされるエンテカビルとの比較検討はなされておらず、本薬のエンテカビルに対する有効性の位置付けは明らかになっていない。しかし、「(2) 有効性について 3) 背景別の有効性について」の項で示すように、当該患者集団に対しても例数は少ないものの有効例が認められたこと、本薬による治療は一定期間で終了することから、服用が生涯にわたる可能性のある核酸アナログ製剤による治療を望まない患者にとっては新たな選択肢になると考えられる。

機構は、本薬の位置付けについて以下のように考える。

「(2) 有効性について」の項に記載するように、HBe 抗原陽性患者については、JV20015 試験結果より本薬 48W 併合群の HLBI/24W 群に劣らない有効性が期待できることから、本薬を IFN 製剤の選択肢の一つとすることは可能と考える。しかし、HLBI/24W 群に対する本薬 24W 併合群の非劣性は検証されていないことから、従来型 IFN 製剤に対し劣らない有効性を得るためには、より長期の投与期間が必要となる可能性も示唆されるため、投与頻度は減るものの、患者負担の軽減については疑問もあると考える。また、HBe 抗原陰性患者については、JV20015

試験において対照群を設定した比較検討はなされていないものの、一定の治療成績は得られていた。

以上より、本薬を HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者を含む B 型慢性肝炎治療における選択肢の一つとすることは可能と考えるものの、上記治療ガイドライン上での本薬の位置づけを考慮する場合、JV20015 試験は治療ガイドラインで規定されている年齢や HBV-DNA 量を考慮し対象患者を細分化して実施した試験ではないため、治療ガイドラインで推奨されている各患者層における他の薬剤との臨床的な位置付けは明確になっていないことに注意が必要と考える。したがって、B 型慢性肝炎患者に対する薬物療法の実施にあたっては、個々の患者の状態に応じて、本薬を含めた治療選択肢の中から適切な治療法が選択されるべきと考える。

## (2) 有効性について

機構は、JV20015試験のデザイン及び試験成績には「1) 試験デザインについて ② 群設定について」及び「2) 主要評価並びに各評価指標の結果について」の項に示した問題点があると考える。しかし、B型慢性肝炎に対し新たな治療選択肢を早急に提供することの必要性<sup>10</sup>が指摘されていること、本薬は、複数の海外臨床試験で有効性が確認されており、海外のガイドラインで標準治療薬に位置付けられていること（Hepatology 46, 507-539: 2007）、既存のIFN製剤と比べて薬剤投与のための通院頻度の低減が期待できることも考慮し、以下の1)～4)の検討を行った結果、HBe抗原陽性及びHBe抗原陰性のB型慢性肝炎に対する本薬の有効性は示唆されると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) 試験デザインについて

#### ① 主要評価項目について

##### i) HBe 抗原陽性患者

HBe 抗原陽性患者に対する JV20015 試験の主要評価項目は「投与終了後 24 週時の複合評価（セロコンバージョンかつ HBV-DNA 5.0log copies/mL 未満かつ ALT 40IU/L 以下）」であった。この ALT の基準値は治療ガイドラインにおける治療対象（ALT 31IU/L 以上）と異なっているが、申請者は、JV20015 試験における ALT の基準値の設定理由について、以下のように説明している。

JV20015 試験立案時に参照した海外臨床試験（HBe 抗原陽性患者対象第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験〈NV16037 及び WV16240〉、並びに HBe 抗原陰性患者対象第Ⅲ相試験〈WV16241 試験〉）において ALT 正常化は基準値上限以下とされていたこと、海外のガイドライン（AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic hepatitis B 〈AASLD 2003〉）において ALT 正常化とは正常値範囲内とされていたことから、JV20015 試験の ALT の基準値は、HBe 抗原陽性患者及び陰性患者とも中央測定施設における基準値上限である 40IU/L 以下と設定した。なお、JV20015 試験立案時の国内の B 型慢性肝炎治療ガイドライン（Med Pract 23, 6-11: 2006）には ALT 正常化の基準値は記載されていなかった。

<sup>10</sup> B 型肝炎及び C 型肝炎については、肝炎対策推進協議会において取りまとめられた「肝炎対策の推進に関する基本的な指針に対する意見の募集について」（平成 23 年 5 月 16 日付健発 0516 第 7 号）において公表された「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」において「肝炎医療のための医薬品を含めた、特に医療上必要性が高い医薬品及び医療機器が速やかに医療現場に導入されるよう、審査の迅速化等の必要な措置を講じる必要がある」と言及されている

機構は、JV20015 試験における HBe 抗原陽性患者に対する主要評価項目について、臨床現場において B 型慢性肝炎の治療目標の 1 つとされているセロコンバージョンに加え、HBV-DNA 量を指標としたウイルス学的効果及び ALT を指標とした生化学的効果を組み合わせた複合評価項目としたことについては特に問題ないとする。また、各項目の達成基準について、HBV-DNA 量については、治療ガイドラインにおいても 5.0log copies/mL 以上が治療対象とされていることから、治療対象の基準以下への低下を指標とすることは妥当とする。一方、ALT については、JV20015 試験の実施時期を考慮すると正常化の指標として ALT 40IU/L 以下と設定したことは理解できるが、現在の治療ガイドラインでは ALT 31IU/L 以上は治療が必要とされていることも考慮すると、ALT 30IU/L 以下の達成率についても確認しておく必要があるとする（「4）治療ガイドラインの治療対象基準を指標としたときの有効性について」の項参照）。

## ii) HBe 抗原陰性患者

HBe 抗原陰性患者に対する JV20015 試験の主要評価項目は「投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満」及び「ALT 40IU/L 以下」の 2 項目である。HBV-DNA 量及び ALT の基準値ともに治療ガイドラインの治療対象とは異なっているが、申請者は、それぞれの基準値の設定理由について、以下のように説明している。

HBV-DNA 量の基準値については、HBe 抗原陰性患者対象の海外第Ⅲ相臨床試験（WV16241 試験）の成績と探索的に比較するために、WV16241 試験にあわせて 4.3log copies/mL（20,000copies/mL）未満とした。ALT の基準値については、HBe 抗原陽性患者に対する設定理由と同様である。

機構は、HBe 抗原陰性患者における本薬の有効性の評価に際し、HBV-DNA 量を指標としたウイルス学的効果と ALT を指標とした生化学的効果を設定したことは理解できると考える。一方、治療ガイドラインにおける治療対象の基準を考慮すると、HBV-DNA 量については、4.0log copies/mL 未満の達成率、ALT については、HBe 抗原陽性患者と同様に ALT 30IU/L 以下の達成率についても確認しておく必要があるとする（「4）治療ガイドラインの治療対象基準を指標としたときの有効性について」の項参照）。

## ② 群設定について

### i) HBe 抗原陽性患者

申請者は、JV20015試験でHBe抗原陽性患者における比較対照群としてHLBIの24週間投与を設定した理由、及び本薬群について、主要な解析として異なる用量群（90µg/24W群と90µg/48W群、並びに180µg/24W群と180µg/48W群）をそれぞれ併合して解析することとした理由について、以下のように説明している。

HBe抗原陽性患者に対するJV20015試験の目的は既承認のIFN製剤に対する本薬の非劣性の検証であるため、比較対照群としては既に24週間投与で多くの臨床使用実績があった

HLBIの24週間投与（HLBI/24W群）を設定した。なお、本薬群については、海外第Ⅲ相臨床試験（WV16240試験）において本薬180 $\mu$ g、48週間投与のラミブジンに対する優越性が検証されていることから、本薬の投与期間は48週間とし、参考としてHLBIと同じ投与期間である本薬24週間投与群も設定した。また、異なる用量群を併合して解析したことについては、JV20015試験の選択基準に適合するB型慢性肝炎患者（抗ウイルス剤の投与を受けていない等）が多くはなく、実施可能性の面から複数の用法・用量群を設定して個別に解析することが困難と考えられたこと、及び4つの本薬群のうち180 $\mu$ g/48W群の有効性が他群より劣ることはないと考えられたことから、90 $\mu$ g/48W群と180 $\mu$ g/48W群を併合しても180 $\mu$ g/48W群の有効性を過剰に評価することにはならないと判断し、最小限の症例数で非劣性を検証するために採用した。

機構は、対照群として試験の立案時点で多くの臨床使用実績のあったHLBI/24W群を設定したことは理解できるが、HLBI/24W群を対照群とし、より長期間の投与である本薬48週間投与と比較するのであれば、本来は優越性を検証する試験デザインとすることが望ましかったと考える。また、臨床推奨用量の評価を容易にするためには、本薬の各用法・用量群ごとに有効性の検証を行う試験デザインとすることが望ましかったと考えるが、JV20015試験に組入れ可能なB型慢性肝炎患者が限られている現状は理解できることから、本薬の有効性を検証するために、異なる用量群を併合して有効性を評価したことはやむを得なかったと考える。

## ii) HBe 抗原陰性患者

申請者は、JV20015試験のHBe抗原陰性患者に対し比較対照を設定しなかった理由について、以下のように説明している。

国内においてHBe抗原陰性のB型慢性肝炎の適応を有する既承認IFN製剤はなく、核酸アナログ製剤が対照薬の候補として考えられた。しかし、核酸アナログ製剤は、薬剤の特性上、目的とする治療効果がIFN製剤とは異なること、治療中断により肝炎の再燃による重篤な肝障害が発現する可能性があり基本的に服用を継続する必要があることから、治療終了後の有効性を評価する本薬の対照薬として適当ではないと考え、対照群は設定しないこととし、本薬の有効性は事前に設定した期待有効率を指標として判断することとした（期待有効率については「2）主要評価並びに各評価指標の結果について ② HBe抗原陰性患者」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本邦にはHBe抗原陰性のB型慢性肝炎に対する既承認のIFN製剤はなく、本薬は核酸アナログ製剤とは治療体系上の位置付けが異なるため、適切な対照薬の設定が困難であったこと、また、標準的治療法として核酸アナログ製剤がある中でプラセボ群あるいは経過観察群を設定して臨床試験を実施することが困難であったことは理解できる。したがって、対照群を設定しない試験デザインとしたことはやむを得なかったと考える。

2) 主要評価並びに各評価指標の結果について

① HBe 抗原陽性患者

JV20015 試験の HBe 抗原陽性患者に対する本薬の有効性について、主要評価項目である複合評価による有効率及び複合評価を構成する各有効性評価指標の有効率を表 12 に示した。

<表 12 投与終了後 24 週時の有効率 (HBe 抗原陽性患者) >

	24W 併合群 (82 例)		48W 併合群 (82 例)		HLBI/24W 群 (43 例)
複合評価有効率 [95%信頼区間]	7.3% (6 例) [2.7%, 15.2%]		18.3% (15 例) [10.6%, 28.4%]		7.0% (3 例) [1.5%, 19.1%]
HLBI 24W 群との差 [95%信頼区間]	0.3% [-9.1%, 9.8%]		11.3% [0.0%, 22.6%]		—
	90µg/24W 群 (41 例)	180µg/24W 群 (41 例)	90µg/48W 群 (41 例)	180µg/48W 群 (41 例)	HLBI/24W 群 (43 例)
複合評価有効率 [95%信頼区間]	4.9% (2 例) [0.6%, 16.5%]	9.8% (4 例) [2.7%, 23.1%]	17.1% (7 例) [7.2%, 32.1%]	19.5% (8 例) [8.8%, 34.9%]	7.0% (3 例) [1.5%, 19.1%]
セロコンバージョン率 [95%信頼区間]	7.3% (3 例) [1.5%, 19.9%]	17.1% (7 例) [7.2%, 32.1%]	24.4% (10 例) [12.4%, 40.3%]	24.4% (10 例) [12.4%, 40.3%]	14.0% (6 例) [5.3%, 27.9%]
HBV-DNA 5.0log copies/mL 未満の達成率 [95%信頼区間]	4.9% (2 例) [0.6%, 16.5%]	17.1% (7 例) [7.2%, 32.1%]	31.7% (13 例) [18.1%, 48.1%]	26.8% (11 例) [14.2%, 42.9%]	11.6% (5 例) [3.9%, 25.1%]
ALT 40U/L 以下の達成率 [95%信頼区間]	22.0% (9 例) [10.6%, 37.6%]	39.0% (16 例) [24.2%, 55.5%]	36.6% (15 例) [22.1%, 53.1%]	36.6% (15 例) [22.1%, 53.1%]	25.6% (11 例) [13.5%, 41.2%]

機構は、比較対照群である HLBI/24W 群の複合評価有効率から非劣性限界値を引いた値は 0%であったこと、また、HLBI についてプラセボに対する優越性が検証された比較臨床試験成績がないことから、申請者に対し、本試験の分析感度及び非劣性限界値の妥当性について説明した上で、HBe 抗原陽性患者に対する本薬の有効性について見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

HLBIの24週間投与には既に多くの臨床使用実績があり、JV20015試験立案時にはその有効性は確立していたものとする。また、HLBI/24W群の期待有効率は、本薬の海外第II相試験 (NV16037) におけるインターフェロン アルファ-2a 4.5MIU群の成績を参考に12%と推定し、自然治癒の期待有効率は、B型慢性肝炎では自然経過において年率約5%の頻度でHBeセロコンバージョンが認められると報告されていること (肝臓 26: 20-26, 1985)、及び海外 NV16037試験における複合評価の有効率はHBeセロコンバージョン率の約半分であったことから、3%と設定した。以上に基づき、非劣性限界値は、HLBIの期待有効率12%と自然治癒の期待有効率3%の差である9%より小さい値として、実施可能性も加味し、7%と設定した。本試験の結果、48W併合群とHLBI/24W群の複合評価有効率の差の95%信頼区間の下限値は0.0%と非劣性限界値である-7%を大きく上回り、また、本薬48W併合群の複合評価有効率は18.3% (15/82例) とHLBI/24W群の7.0% (3/43例) と比べて高かった。以上より、本薬の48週間投与の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

JV20015試験結果について、比較対照群であるHLBI/24W群の複合評価有効率は7.0% (3/43例)であったことから、結果的に、JV20015試験においてHLBI/24W群に対する非劣性を評価する上で、事前に設定された非劣性限界値7%は大きな値であったと考える。しかし、本薬48W併合群とHLBI/24W群の複合評価有効率の群間差の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値を上回ったことに加え、本薬48W併合群ではHLBI/24W群を上回る複合評価有効率が得られたことも踏まえると(表12)、本薬の48週間投与の有効性は期待できると考える。

一方、24W併合群とHLBI/24W群の複合評価有効率の差の95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性限界値を下回り、HLBI/24W群に対する本薬24W併合群の非劣性は示されていないことから、本薬について、HLBIに少なくとも劣らない有効性を得るためにはより長期の投与が必要となる可能性があると考えます。

## ② HBe 抗原陰性患者

申請者は、HBe 抗原陰性患者における本薬の有効性について、JV20015 試験結果に基づき、以下のように説明している。

JV20015 試験の HBe 抗原陰性患者における本薬の期待有効率は、海外第Ⅲ相試験(WV16241)における投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率は本薬 180μg 投与群の genotype B 及び C でそれぞれ 53.5% (23/43 例) 及び 55.6% (35/63 例) であったことから、日本での genotype の分布に基づいて 55%と推定した。また、投与終了後 24 週時の ALT 40IU/L 以下の達成率の期待有効率についても、同様に、海外第Ⅲ相試験(WV16241)における投与終了後 24 週時の ALT 40IU/L 以下の達成率は本薬 180μg 投与群の genotype B 及び C でそれぞれ 60.5% (26/43 例) 及び 68.3% (43/63 例) であったことから 67%と推定した。なお、HBe 抗原陰性患者の自然経過を詳細に調査した文献は確認できなかったものの、類薬の二重盲検比較試験における無治療群の HBV-DNA 陰性化率<sup>11</sup>は 0~27%であった(N Engl J Med 348: 800-807, 2003; Hepatology 26: 1621-1625, 1997; Hepatology 15: 584-589, 1992; J Hepatol suppl 1: S133-136, 1990)。

本試験成績について、「投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率」[95%信頼区間]は本薬 90μg 群 37.5% [21.1%, 56.3%] (12/39 例) 及び本薬 180μg 群 37.9% [20.7%, 57.7%] (11/29 例) と期待有効率より約 17%低かったが、海外で実施された HBe 抗原陰性患者を対象とした類薬の臨床試験における無治療群での HBV-DNA 陰性化率を上回る値であった。また、JV20015 試験の HBe 抗原陰性患者におけるもう 1 つの主要評価項目である「投与終了後 24 週時の ALT 40IU/L 以下の達成率」[95%信頼区間]は本薬 180μg 群で 65.5% [45.7%, 82.1%] (19/29 例) であり、期待有効率の 67%と同程度であった。以上より、当該試験成績から本薬の有効性は期待できると考える。

機構は以下のように考える。

<sup>11</sup> N Engl J Med 348 : 800-807,2003 では 400copies/mL、それ以外の 3 報では 1pg/mL=283,000copies/mL が試験実施時の検査方法から HBV-DNA 陰性化の基準とされた

事前に設定された期待有効率について、海外第Ⅲ相試験（WV16241）を参考に推定したことは、国内における IFN 製剤の試験成績がない状態を考えると許容可能と考える。

JV20015 試験成績について、「投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率」は、本薬 90 $\mu$ g 群及び本薬 180 $\mu$ g 群のいずれも期待有効率とした 55%より低かったものの、HBe 抗原陰性患者を対象とした類薬の海外臨床試験の無治療群における各試験において設定された HBV-DNA 陰性化率は高い場合でも 30%程度であることを考慮すると、期待有効率より低かったことを以て本薬の有効性が否定されるものではないと考える。また、「投与終了後 24 週時の ALT 40IU/L 以下の達成率」については、海外臨床試験（WV16241）から推定した ALT 基準値上限以下の達成の期待有効率（67%）と同程度の成績が得られていたことを確認した。

以上を踏まえ、JV20015 試験の HBe 抗原陰性患者に対する検討において比較対照群は設定されていなかったものの、HBe 抗原陰性患者に対し本邦で承認された IFN 製剤がない状況下において本試験成績が得られたこと、また、本薬は、海外において核酸アナログ製剤を対照とした臨床試験において有効性が確認され（N Engl J Med 351: 1206-1217, 2004）、HBe 抗原陰性患者に対する承認を有していること、海外の治療ガイドラインでも治療選択肢として推奨され使用されていることから総合的に判断し、本薬の有効性は示唆されているものと考えられる。

### 3) 背景別の有効性について

治療ガイドラインでは、年齢（35 歳以上、35 歳未満）、HBe 抗原の有無及び HBV-DNA 量（7.0log copies/mL 以上、7.0log copies/mL 未満）によって患者を区分し、それぞれに対して推奨される治療法が設定されている。また、HBV の genotype により治療効果が異なることも記載されている（「(1) B 型慢性活動性肝炎の治療における本薬の位置付けについて」の項参照）。JV20015 試験成績について、治療ガイドラインで区分された背景別の複合評価の有効率をそれぞれ表 13 及び表 14 に示した。

HBe 抗原陽性患者については、35 歳以上での有効例は 180 $\mu$ g/24W 群の 1 例と 180 $\mu$ g/48W 群の 3 例の合計 4 例のみであり、いずれの群においても 35 歳未満に比べて低い傾向が認められた。ウイルス量別では、HBV-DNA 7.0log copies/mL 以上では、180 $\mu$ g/48W 群及び 90 $\mu$ g/48W 群ではその他の群に比べて有効率が高い傾向が認められたが、HBV-DNA 7.0log copies/mL 未満の例数が少なく比較検討は困難であった。genotype 別では、genotype C では同じ投与期間では 180 $\mu$ g 群と 90 $\mu$ g 群で有効率に大きな差はないが、24 週投与に比べ 48 週投与で有効率がやや高い傾向が認められた。genotype A 及び genotype B については該当症例がない群もあり、検討は困難であった。

<表 13 患者背景別の投与終了後 24 週時の複合評価有効率 (HBe 抗原陽性患者) >

		90µg/24W 群 (41 例)	180µg/24W 群 (41 例)	90µg/48W 群 (41 例)	180µg/48W 群 (41 例)	HLBI/24W 群 (43 例)
年齢	35 歳未満	8.0% (2/25 例) [1.0%, 26.0%]	15.0% (3/20 例) [3.2%, 37.9%]	29.2% (7/24 例) [12.6%, 51.1%]	23.8% (5/21 例) [8.2%, 47.2%]	10.0% (3/30 例) [2.1%, 26.5%]
	35 歳以上	0.0% (0/16 例) [0.0%, 20.6%]	4.8% (1/21 例) [0.1%, 23.8%]	0.0% (0/17 例) [0.0%, 19.5%]	15.0% (3/20 例) [3.2%, 37.9%]	0.0% (0/13 例) [0.0%, 24.7%]
HBV-DNA 量	7.0log copies/mL 未満	0.0% (0/4 例) [0.0%, 60.2%]	28.6% (2/7 例) [3.7%, 71.0%]	10.0% (1/10 例) [0.3%, 44.5%]	50.0% (3/6 例) [11.8%, 88.2%]	33.3% (2/6 例) [4.3%, 77.7%]
	7.0log copies/mL 以上	5.4% (2/37 例) [0.7%, 18.2%]	5.9% (2/34 例) [0.9%, 19.7%]	19.4% (6/31 例) [7.5%, 37.5%]	14.3% (5/35 例) [4.8%, 30.3%]	2.7% (1/37 例) [0.1%, 14.2%]
genotype	A	—	100.0% (1/1 例) [2.5%, 100.0%]	50.0% (1/2 例) [1.3%, 98.7%]	0.0% (0/1 例) [0.0%, 97.5%]	0.0% (0/1 例) [0.0%, 97.5%]
	B	0.0% (0/2 例) [0.0%, 84.2%]	0.0% (0/1 例) [0.0%, 97.5%]	—	0.0% (0/1 例) [0.0%, 97.5%]	—
	C	5.1% (2/39 例) [0.6%, 17.3%]	7.7% (3/39 例) [1.6%, 20.9%]	15.4% (6/39 例) [5.9%, 30.5%]	20.5% (8/39 例) [9.3%, 36.5%]	7.1% (3/42 例) [1.5%, 19.5%]

有効率 [95%信頼区間]

HBe 抗原陰性患者については、35 歳以上では 180µg 群と 90µg 群共に 35 歳未満に比べて HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率及び ALT 40IU/L 以下の達成率がやや低い傾向が認められた。ウイルス量別では、HBV-DNA 7.0log copies/mL 以上は例数が少なく比較検討は困難であるが、7.0log copies/mL 未満に比べて HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率及び ALT 40IU/L 以下の達成率共に低い傾向が認められた。genotype 別では、genotype C については 180µg 群と 90µg 群で有効率に差はなかったが、genotype A 及び B に関しては症例数が少ないために検討は困難であった。

<表 14 患者背景別の投与終了後 24 週時の有効率 (HBe 抗原陰性患者) >

		HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満 の達成率 [95%信頼区間]		ALT40IU/L 以下の達成率 [95%信頼区間]	
		90µg 群 (32 例)	180µg 群 (29 例)	90µg 群 (32 例)	180µg 群 (29 例)
年齢	35 歳未満	42.9% (6/14 例) [17.7%, 71.1%]	41.7% (5/12 例) [15.2%, 72.3%]	78.6% (11/14 例) [49.2%, 95.3%]	75.0% (9/12 例) [42.8%, 94.5%]
	35 歳以上	33.3% (6/18 例) [13.3%, 59.0%]	35.3% (6/17 例) [14.2%, 61.7%]	61.1% (11/18 例) [35.7%, 82.7%]	58.8% (10/17 例) [32.9%, 81.6%]
HBV-DNA 量	7.0log copies/mL 未満	39.1% (9/23 例) [19.7%, 61.5%]	42.9% (9/21 例) [21.8%, 66.0%]	73.9% (17/23 例) [51.6%, 89.8%]	71.4% (15/21 例) [47.8%, 88.7%]
	7.0log copies/mL 以上	33.3% (3/9 例) [7.5%, 70.1%]	25.0% (2/8 例) [3.2%, 65.1%]	55.6% (5/9 例) [21.2%, 86.3%]	50.0% (4/8 例) [15.7%, 84.3%]
genotype	A	0.0% (0/1 例) [0.0%, 97.5%]	—	0.0% (0/1 例) [0.0%, 97.5%]	—
	B	25.0% (1/4 例) [0.6%, 80.6%]	0.0% (0/2 例) [0.0%, 84.2%]	75.0% (3/4 例) [19.4%, 99.4%]	0.0% (0/2 例) [0.0%, 84.2%]
	C	40.7% (11/27 例) [22.4%, 61.2%]	40.7% (11/27 例) [22.4%, 61.2%]	70.4% (19/27 例) [49.8%, 86.2%]	70.4% (19/27 例) [49.8%, 86.2%]

有効率 [95%信頼区間]

なお、治療ガイドラインの区分に準じて患者を層別した場合の有効性は表 15 及び表 16 のとおりであった。ただし、治療ガイドラインにおける HBV-DNA 及び ALT に関する治療対象の基準と JV20015 試験における選択基準とは一致していないことに留意が必要である。

<表 15 治療ガイドラインの患者区分別の複合評価有効率（HBe 抗原陽性患者）>

	90µg/24w 群 (41 例)		180µg/24W 群 (41 例)		90µg/48W 群 (41 例)		180µg/48W 群 (41 例)		HLBI24W 群 (43 例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
35 歳未満	8.0%	2/25 例	15.0%	3/20 例	29.2%	7/24 例	23.8%	5/21 例	10.0%	3/30 例
7.0log copies/mL 未満	0.0%	0/3 例	50.0%	2/4 例	25.0%	1/4 例	50.0%	2/4 例	66.7%	2/3 例
7.0log copies/mL 以上	9.1%	2/22 例	6.3%	1/16 例	30.0%	6/20 例	17.6%	3/17 例	3.7%	1/27 例
35 歳以上	0.0%	0/16 例	4.8%	1/21 例	0.0%	0/17 例	15.0%	3/20 例	0.0%	0/13 例
7.0log copies/mL 未満	0.0%	0/1 例	0.0%	0/3 例	0.0%	0/6 例	50.0%	1/2 例	0.0%	0/3 例
7.0log copies/mL 以上	0.0%	0/15 例	5.6%	1/18 例	0.0%	0/11 例	11.1%	2/18 例	0.0%	0/10 例

<表 16 治療ガイドラインの患者区分別の有効率（HBe 抗原陰性患者）>

		90µg 群 (32 例)		180µg 群 (29 例)	
		割合	例数	割合	例数
HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率	35 歳未満	42.9%	6/14 例	41.7%	5/12 例
	7.0log copies/mL 未満	37.5%	3/8 例	36.4%	4/11 例
	7.0log copies/mL 以上	50.0%	3/6 例	100.0%	1/1 例
	35 歳以上	33.3%	6/18 例	35.3%	6/17 例
	7.0log copies/mL 未満	40.0%	6/15 例	50.0%	5/10 例
	7.0log copies/mL 以上	0.0%	0/3 例	14.3%	1/7 例
ALT40IU/L 以下の達成率	35 歳未満	78.6%	11/14 例	75.0%	9/12 例
	7.0log copies/mL 未満	87.5%	7/8 例	72.7%	8/11 例
	7.0log copies/mL 以上	66.7%	4/6 例	100.0%	1/1 例
	35 歳以上	61.1%	11/18 例	58.8%	10/17 例
	7.0log copies/mL 未満	66.7%	10/15 例	70.0%	7/10 例
	7.0log copies/mL 以上	33.3%	1/3 例	42.9%	3/7 例

#### 4) 治療ガイドラインの治療対象基準を指標としたときの有効性について

治療ガイドラインで治療対象とされているのは、ALT については HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者ともに 31 IU/L 以上で、HBV-DNA 量については HBe 抗原陰性患者では 4log copies/mL 以上とされており、JV20015 試験の有効性の評価基準とは一部異なることから、HBe 抗原陽性患者における ALT 30IU/L 以下を達成した患者の割合（以下、「ALT 30IU/L 以下の達成率」）及び ALT 30IU/L 以下とした場合の複合評価有効率、並びに HBe 抗原陰性患者における ALT 30IU/L 以下の達成率及び HBV-DNA 量 4log copies/mL 未満の達成率について確認した（表 17 及び表 18）。

<表 17 ALT 30IU/L 以下を指標とした場合の投与終了後 24 週時の複合評価有効率（HBe 抗原陽性患者）>

	90µg/24W 群 (41 例)	180µg/24W 群 (41 例)	90µg/48W 群 (41 例)	180µg/48W 群 (41 例)	HLBI/24W 群 (43 例)
ALT 30IU/L 以下の達成率 [95%信頼区間]	14.6% (6 例) [5.6%, 29.2%]	26.8% (11 例) [14.2%, 42.9%]	29.3% (12 例) [16.1%, 45.5%]	36.6% (15 例) [22.1%, 53.1%]	23.3% (10 例) [11.8%, 38.6%]
複合評価有効率 [95%信頼区間]	4.9% (2 例) [0.6%, 16.5%]	9.8% (4 例) [2.7%, 23.1%]	14.6% (6 例) [5.6%, 29.2%]	19.5% (8 例) [8.8%, 34.9%]	7.0% (3 例) [1.5%, 19.1%]

<表 18 投与終了後 24 週時の HBV-DNA 4log copies/mL 未満及び ALT 30IU/L 以下の達成率（HBe 抗原陰性患者）>

	90µg 群 (32 例)	180µg 群 (29 例)
HBV-DNA 4log copies/mL 未満の達成率 [95%信頼区間]	25.0% (8 例) [11.5%, 43.4%]	24.1% (7 例) [10.3%, 43.5%]
ALT 30IU/L 以下の達成率 [95%信頼区間]	46.9% (15 例) [29.1%, 65.3%]	51.7% (15 例) [32.5%, 70.6%]

機構は、HBe 抗原陽性患者については、ALT を 30IU/L 以下とした場合でも複合評価有効率に大きな差異はないことを確認した。一方、HBe 抗原陰性患者については、HBV-DNA 4log copies/mL 未満の達成率及び ALT 達成率ともに、治療ガイドラインの治療対象基準に従うと 15～20%程度低下する傾向が認められた。

機構は、JV20015 試験では ALT 40IU/L 未満の患者及び HBe 抗原陰性の患者では HBV-DNA が 5log copies/mL 未満の患者は除外されていたことから、これらの患者に対して臨床現場で本薬が使用された場合の HBV-DNA 量や ALT 値について、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

### (3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) について検討した結果、本試験で認められた有害事象は、既承認の効能・効果である C 型慢性肝炎患者において既知の事象であり、C 型慢性肝炎と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、重症度が高い事象が多く発現する傾向は認められていないことから、C 型慢性肝炎と同様に十分な注意喚起及び血球系減少に応じた適切な用量調整を行うことで、B 型慢性肝炎に対する本薬の安全性は許容可能と考える。本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

JV20015 試験の HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者のそれぞれにおいて、いずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象は<提出された資料の概略>の項の表 5 及び表 7 に示したとおりである。また、JV20015 試験のいずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況を、表 19(投与開始～投与 4 週まで)及び表 20(投与 5 週～投与 8 週まで)、並びに表 21(投与開始～投与 24 週まで)及び表 22(投与 25 週～投与 48 週〈48 週間投与群のみ〉)に示した。なお、本薬の投与量群ごとに、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者の成績を併合して示している。

有害事象の多くは投与開始初期に発現しており、投与開始初期は特に患者の状態や臨床検査値に十分な注意が必要と考える。なお、認められた有害事象の大部分では、投与期間が長くなるにつれて発現率が上昇するような傾向は認められなかった。

<表 19 JV20015 試験の全期間中にいずれかの群で 30.0%以上に発現した有害事象の時期別発現状況 (投与 4 週まで) <sup>a)</sup>>

有害事象	投与開始～2 週						3～4 週					
	本薬 90μg 投与群 (114 例)		本薬 180μg 投与群 (111 例)		HLBI/24W 群 (43 例)		本薬 90μg 投与群 (114 例)		本薬 180μg 投与群 (111 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	89.5%	102	96.4%	107	95.3%	41	55.3%	63	67.6%	75	69.8%	30
発熱	50.9%	58	67.6%	75	86.0%	37	6.1%	7	4.5%	5	4.7%	2
好中球数減少	46.5%	53	71.2%	79	60.5%	26	11.4%	13	9.9%	11	4.7%	2
倦怠感	37.7%	43	45.0%	50	62.8%	27	2.6%	3	7.2%	8	4.7%	2
頭痛	33.3%	38	40.5%	45	53.5%	23	7.9%	9	4.5%	5	16.3%	7
関節痛	21.9%	25	23.4%	26	30.2%	13	1.8%	2	2.7%	3	2.3%	1
白血球数減少	14.9%	17	32.4%	36	9.3%	4	9.6%	11	17.1%	19	11.6%	5
注射部位紅斑	14.0%	16	11.7%	13	11.6%	5	6.1%	7	2.7%	3	2.3%	1
悪心	12.3%	14	7.2%	8	18.6%	8	0.9%	1	0.9%	1	7.0%	3
血小板数減少	7.0%	8	12.6%	14	4.7%	2	5.3%	6	11.7%	13	2.3%	1
咽喉頭疼痛	6.1%	7	5.4%	6	4.7%	2	4.4%	5	2.7%	3	4.7%	2
鼻漏	4.4%	5	0.9%	1	2.3%	1	3.5%	4	2.7%	3	2.3%	1
ALT 増加	3.5%	4	2.7%	3	2.3%	1	6.1%	7	9.9%	11	14.0%	6
γGTP 増加	3.5%	4	0.9%	1	0.0%	0	1.8%	2	5.4%	6	2.3%	1
下痢	2.6%	3	3.6%	4	0.0%	0	1.8%	2	3.6%	4	0.0%	0
AST 増加	2.6%	3	0.9%	1	0.0%	0	3.5%	4	7.2%	8	14.0%	6
鼻咽頭炎	2.6%	3	0.9%	1	2.3%	1	2.6%	3	6.3%	7	2.3%	1
咳嗽	2.6%	3	0.0%	0	0.0%	0	1.8%	2	4.5%	5	2.3%	1
脱毛症	1.8%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.9%	1	0.9%	1	0.0%	0
そう痒症	0.0%	0	4.5%	5	2.3%	1	0.9%	1	0.0%	0	0.0%	0

a) 各投与量群で HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者を併合

<表 20 JV20015 試験の全期間中にいずれかの群で 30.0%以上に発現した有害事象の時期別発現状況 (投与 5 週～投与 8 週まで) <sup>a)</sup>>

有害事象	投与 5～6 週						7～8 週					
	本薬 90μg 投与群 (114 例)		本薬 180μg 投与群 (111 例)		HLBI/24W 群 (43 例)		本薬 90μg 投与群 (114 例)		本薬 180μg 投与群 (111 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	50.0%	57	63.1%	70	51.2%	22	49.1	56	50.5%	56	27.9%	12
発熱	6.1%	7	6.3%	7	7.0%	3	1.8%	2	3.6%	4	0.0%	0
好中球数減少	3.5%	4	2.7%	3	9.3%	4	1.8%	2	0.9%	1	2.3%	1
倦怠感	5.3%	6	1.8%	2	2.3%	1	5.3%	6	2.7%	3	0.0%	0
頭痛	5.3%	6	9.9%	11	7.0%	3	3.5%	4	7.2%	8	4.7%	2
関節痛	1.8%	2	0.9%	1	0.0%	0	1.8%	2	0.9%	1	2.3%	1
白血球数減少	6.1%	7	7.2%	8	2.3%	1	5.3%	6	3.6%	4	2.3%	1
注射部位紅斑	0.9%	1	0.9%	1	4.7%	2	1.8%	2	0.0%	0	0.0%	0
悪心	1.8%	2	4.5%	5	2.3%	1	0.9%	1	3.6%	4	4.7%	2
血小板数減少	5.3%	6	11.7%	13	0.0%	0	3.5%	4	3.6%	4	2.3%	1
咽喉頭疼痛	3.5%	4	1.8%	2	4.7%	2	2.6%	3	4.5%	5	0.0%	0
鼻漏	3.5%	4	0.0%	0	4.7%	2	3.5%	4	3.6%	4	0.0%	0
ALT 増加	6.1%	7	2.7%	3	7.0%	3	1.8%	2	4.5%	5	0.0%	0
γGTP 増加	1.8%	2	2.7%	3	4.7%	2	2.6%	3	1.8%	2	2.3%	1
下痢	0.9%	1	4.5%	5	4.7%	2	1.8%	2	0.0%	0	2.3%	1
AST 増加	6.1%	7	5.4%	6	4.7%	2	2.6%	3	1.8%	2	0.0%	0
鼻咽頭炎	5.3%	6	1.8%	2	2.3%	1	3.5%	4	4.5%	5	0.0%	0
咳嗽	3.5%	4	1.8%	2	2.3%	1	3.5%	4	7.2%	8	0.0%	0
脱毛症	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
そう痒症	0.0%	0	0.9%	1	2.3%	1	0.0%	0	3.6%	4	0.0%	0

a) 各投与量群で HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者を併合

<表 21 JV20015 試験の全期間中にいずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況 (投与開始～投与 24 週まで) <sup>a)</sup>>

有害事象	投与開始～12 週						13～24 週					
	本薬 90μg 投与群 (114 例)		本薬 180μg 投与群 (111 例)		HLBI/24W 群 (43 例)		本薬 90μg 投与群 (114 例)		本薬 180μg 投与群 (111 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	114	99.1%	110	100.0%	43	86.0%	98	90.1%	100	86.0%	37
好中球数減少	69.3%	79	86.5%	96	83.7%	36	8.8%	10	3.6%	4	0.0%	0
発熱	63.2%	72	74.8%	83	90.7%	39	17.5%	20	19.8%	22	20.9%	9
倦怠感	51.8%	59	55.0%	61	76.7%	33	7.0%	8	7.2%	8	14.0%	6
頭痛	49.1%	56	60.4%	67	76.7%	33	21.1%	24	13.5%	15	9.3%	4
白血球数減少	41.2%	47	66.7%	74	25.6%	11	8.8%	10	4.5%	5	4.7%	2
血小板数減少	28.9%	33	45.9%	51	14.0%	6	3.5%	4	3.6%	4	7.0%	3
関節痛	26.3%	30	26.1%	29	32.6%	14	1.8%	2	2.7%	3	0.0%	0
注射部位紅斑	24.6%	28	17.1%	19	20.9%	9	1.8%	2	1.8%	2	0.0%	0
咽喉頭疼痛	21.9%	25	20.7%	23	16.3%	7	14.9%	17	10.8%	12	9.3%	4
鼻咽頭炎	20.2%	23	18.9%	21	18.6%	8	13.2%	15	19.8%	22	18.6%	8
ALT 増加	17.5%	20	20.7%	23	25.6%	11	8.8%	10	10.8%	12	9.3%	4
鼻漏	17.5%	20	10.8%	12	14.0%	6	7.9%	9	9.9%	11	14.0%	6
悪心	16.7%	19	18.0%	20	25.6%	11	7.9%	9	8.1%	9	4.7%	2
咳嗽	16.7%	19	14.4%	16	11.6%	5	17.5%	20	11.7%	13	9.3%	4
AST 増加	15.8%	18	15.3%	17	18.6%	8	7.9%	9	10.8%	12	7.0%	3
下痢	12.3%	14	14.4%	16	7.0%	3	7.9%	9	9.9%	11	11.6%	5
γGTP 増加	12.3%	14	11.7%	13	9.3%	4	5.3%	6	8.1%	9	2.3%	1
脱毛症	6.1%	7	3.6%	4	0.0%	0	6.1%	7	26.1%	29	34.9%	15
そう痒症	3.5%	4	9.9%	11	9.3%	4	3.5%	4	7.2%	8	4.7%	2

a) 各投与量群で HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者を併合

<表 22 JV20015 試験の本薬 48 週間投与群において全期間中にいずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況 (投与 25 週～48 週) <sup>a)</sup>>

有害事象	25～36 週				37～48 週			
	90μg/48W 投与群 (73 例)		180μg/48W 投与群 (70 例)		90μg/48W 投与群 (73 例)		180μg/48W 投与群 (70 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	82.2%	60	82.9%	58	73.5%	55	68.6%	48
頭痛	26.0%	19	8.6%	6	17.8%	13	11.4%	8
発熱	16.4%	12	20.0%	14	15.1%	11	14.3%	10
倦怠感	12.3%	9	11.4%	8	6.8%	5	5.7%	4
脱毛症	9.6%	7	12.9%	9	2.7%	2	0.0%	0
咳嗽	9.6%	7	11.4%	8	8.2%	6	8.6%	6
鼻咽頭炎	8.2%	6	17.1%	12	12.3%	9	11.4%	8
咽喉頭疼痛	8.2%	6	8.6%	6	2.7%	2	7.1%	5
下痢	5.5%	4	10.0%	7	11.0%	8	5.7%	4
鼻漏	5.5%	4	5.7%	4	2.7%	2	5.7%	4
血小板数減少	4.1%	3	4.3%	3	0.0%	0	1.4%	1
ALT 増加	4.1%	3	7.1%	5	1.4%	1	4.3%	3
好中球数減少	4.1%	3	4.3%	3	2.7%	2	0.0%	0
AST 増加	2.7%	2	5.7%	4	1.4%	1	2.9%	2
γGTP 増加	2.7%	2	7.1%	5	0.0%	0	4.3%	3
関節痛	2.7%	2	4.3%	3	1.4%	1	2.9%	2
白血球数減少	2.7%	2	4.3%	3	1.4%	1	7.1%	5
そう痒症	2.7%	2	4.3%	3	5.5%	4	5.7%	4
咳嗽	2.7%	2	1.4%	1	2.7%	2	1.4%	1
注射部位紅斑	2.7%	2	1.4%	1	2.7%	2	1.4%	1
悪心	1.4%	1	2.9%	2	5.5%	4	2.9%	2

a) HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者の 48 週間投与群について各投与量群を併合

また、JV20015 試験において死亡例は認められず、重篤な有害事象は<提出された資料の概略>の項の表 9 とおりであり、基礎疾患である B 型慢性肝炎の影響と考えられる「ALT 増加」及び「AST 増加」以外には、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

## 2) C型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験との比較

JV20015 試験と、既承認の効能・効果である C 型慢性肝炎患者を対象とした JV15724 試験及び JV15725 試験（「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」に対する本薬の初回承認申請時提出資料〈平成 15 年 10 月承認〉、及び「リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能追加に係る承認申請時提出資料〈平成 19 年 1 月承認〉）における有害事象の発現状況を比較した（表 23）。

＜表 23 本薬 48 週間投与時の B 型慢性肝炎患者又は C 型慢性肝炎患者の有害事象（いずれかで 30.0%以上に発現した事象）＞

	B 型慢性肝炎患者 <sup>a)</sup>				C 型慢性肝炎患者			
	90µg (73 例)		180µg (70 例)		90µg (57 例) <sup>b)</sup>		180µg (222 例) <sup>c)</sup>	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	73	100.0%	70	100.0%	57	100.0%	222
好中球数減少	86.3%	63	87.1%	61	68.4%	39	81.5%	181
発熱	78.1%	57	82.9%	58	49.1%	28	69.4%	154
頭痛	72.6%	53	71.4%	50	56.1%	32	64.0%	142
倦怠感	69.9%	51	71.4%	50	54.4%	31	64.0%	142
白血球数減少	63.0%	46	81.4%	57	47.4%	27	79.3%	176
鼻咽頭炎	50.7%	37	51.4%	36	10.5%	6	32.9%	73
咳嗽	50.7%	37	42.9%	30	26.3%	15	32.9%	73
咽喉頭疼痛	47.9%	35	41.4%	29	22.8%	13	24.3%	54
血小板数減少	43.8%	32	52.9%	37	56.1%	32	79.7%	177
ALT 増加	42.5%	31	54.3%	38	26.3%	15	23.4%	52
鼻漏	39.7%	29	21.4%	15	14.0%	8	18.0%	40
AST 増加	35.6%	26	44.3%	31	26.3%	15	25.7%	57
下痢	31.5%	23	37.1%	26	19.3%	11	32.4%	72
悪心	31.5%	23	31.4%	22	15.8%	9	22.1%	49
脱毛症	30.1%	22	41.4%	29	29.8%	17	39.2%	87
関節痛	30.1%	22	41.4%	29	26.3%	15	35.6%	79
γGTP 増加	20.5%	15	31.4%	22	19.3%	11	18.9%	42
背部痛	20.5%	15	21.4%	15	26.3%	15	30.2%	67
不眠症	20.5%	15	15.7%	11	26.3%	15	31.1%	69
ヘマトクリット減少	11.0%	8	20.0%	14	15.8%	9	34.7%	77
ヘモグロビン減少	9.6%	7	25.7%	18	15.8%	9	35.6%	79
リンパ球数減少	4.1%	3	18.6%	13	40.4%	23	49.5%	110
赤血球数減少	1.4%	1	17.1%	12	15.8%	9	33.8%	75

a) JV20015 試験の HBe 抗原陽性患者の 90µg/48W 群と 180µg/48W 群及び HBe 抗原陰性患者の 180µg 群及び 90µg 群について、同じ用量群を併合

b) JV15724 試験の 90µg 群

c) JV15724 試験及び JV15725 試験の 180µg 群を併合

本薬 90µg 及び 180µg を 48 週間投与したとき、いずれの投与量においても B 型慢性肝炎患者で C 型慢性肝炎患者よりも 10.0%以上発現率が高かった有害事象は、「発熱」、「ALT 増加」、「鼻咽頭炎」、「咳嗽」及び「咽喉頭疼痛」であった。また、重症度が高度の事象<sup>12)</sup>の発現率は、B 型慢性肝炎患者では 90µg 投与群 2.7% (2/73 例) 及び 180µg 投与群 2.9% (2/70 例)、C 型慢性肝炎患者では 90µg 投与群 1.8% (1/57 例) 及び 180µg 投与群 5.4% (12/222 例) であり、C 型慢性肝炎患者に比べて B 型慢性肝炎で高度の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

## 3) 減量、休薬及び投与中止例について

本薬の投与期間中に有害事象により減量、休薬又は投与中止となった患者の割合を、HBe

<sup>12)</sup> 通常の活動を完全に妨げ処置又は治験薬の投与中止が避けられないもの

抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者それぞれについて表 24 及び表 25 に示した。投与中止に至った有害事象は、90 $\mu$ g/48W 群の「ALT 増加」、180 $\mu$ g/48W 群の「うつ病」、90 $\mu$ g 群の「顔面神経麻痺」、180 $\mu$ g 群の「頭痛」、「ヘモグロビン減少」、「倦怠感」及び「発熱」であった。また、いずれかの群で認められた減量又は休薬の原因となった有害事象のうち、複数例に認められた事象の発現率を、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者それぞれについて表 26 及び表 27 に示した。

<表 24 有害事象により減量、休薬又は投与中止となった患者の割合 (HBe 抗原陽性患者) >

	90 $\mu$ g/24W 群 (41 例)		180 $\mu$ g/24W 群 (41 例)		90 $\mu$ g/48W 群 (41 例)		180 $\mu$ g/48W 群 (41 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
減量	17.1%	7	41.5%	17	29.3%	12	29.3%	12	0.0%	0
休薬	17.1%	7	17.1%	7	17.1%	7	19.5%	8	11.6%	5
投与中止	0.0%	0	0.0%	0	2.4%	1	2.4%	1	0.0%	0

<表 25 有害事象により減量、休薬又は投与中止となった患者の割合 (HBe 抗原陰性患者) >

	90 $\mu$ g 群 (32 例)		180 $\mu$ g 群 (29 例)	
	割合	例数	割合	例数
減量	28.1%	9	37.9%	11
休薬	15.6%	5	37.9%	11
投与中止	3.1%	1	6.9%	2

<表 26 いずれかの群で複数例に認められた減量・休薬の原因となった有害事象の発現率 (HBe 抗原陽性患者) >

		90 $\mu$ g/24W 群 (41 例)		180 $\mu$ g/24W 群 (41 例)		90 $\mu$ g/48W 群 (41 例)		180 $\mu$ g/48W 群 (41 例)		HLBI/24W 群 (43 例)	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
減量	好中球数減少	17.1%	7	39.0%	16	22.0%	9	26.8%	11	0.0%	0
	倦怠感	0.0%	0	2.4%	1	4.9%	2	0.0%	0	0.0%	0
休薬	ALT 増加	12.2%	5	4.9%	2	9.8%	4	2.4%	1	7.0%	3
	好中球数減少	0.0%	0	4.9%	2	4.9%	2	4.9%	2	0.0%	0
	鼻咽頭炎	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	4.9%	2	4.7%	2
	発熱	0.0%	0	2.4%	1	0.0%	0	2.4%	1	4.7%	2

<表 27 いずれかの群で複数例に認められた減量・休薬の原因となった有害事象の発現率 (HBe 抗原陰性患者) >

		90 $\mu$ g 群 (32 例)		180 $\mu$ g 群 (29 例)	
		発現率	例数	発現率	例数
減量	好中球数減少	28.1%	9	27.6%	8
	血小板数減少	0.0%	0	10.3%	3
休薬	好中球数減少	6.3%	2	20.7%	6

有害事象により減量及び休薬となった患者の割合は、HLBI/24W 群に比べて本薬群で高く、その主な原因は「好中球数減少」であり、休薬については「ALT 増加」も比較的多かった。特に、「好中球数減少」による減量は、180 $\mu$ g/24W 群、180 $\mu$ g/48W 群、90 $\mu$ g 群、180 $\mu$ g 群で約 1/4~1/3 の症例で実施されていたが、有害事象により投与中止に至った症例は少数であった。

血球系の変動は C 型慢性肝炎等でも既知の事象ではあるが、機構は、B 型慢性肝炎患者においても同様に血球系の推移を慎重に確認し、臨床試験に準じて適切な用量調整を実施することが必要と考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下の 1) 及び 2) より、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者のいずれに対し

ても本薬の治療対象とすることは可能と考える。ただし、治療ガイドラインでは、公表論文、臨床経験等から、年齢、HBe 抗原陽性及び陰性並びに HBV-DNA 量により推奨される治療法が異なること、JV20015 試験成績からは本薬の適用を積極的に推奨あるいは否定すべき患者層は明確になっていないと考えることを踏まえると、B 型慢性肝炎患者に対する薬物療法の実施にあたっては、個々の患者の背景等を考慮した上で患者毎に適切な治療法が選択されるべきであり、本薬はその際の選択肢の一つとなると考える。

効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) HBe 抗原陽性患者について

JV20015 試験から、HBe 抗原陽性患者に対して、本薬 48 週間投与時の有効性は期待できると考える（「(2) 有効性について」の項参照）。また、安全性については、B 型慢性肝炎において、C 型慢性肝炎に比べ、特に重症度の高い有害事象が増加する傾向は認められていないことから（「(3) 安全性について 2) C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験との比較」の項参照）、C 型慢性肝炎に対する使用時と同様の注意喚起を行うことにより本薬の安全性は許容可能と考える。以上より、HBe 抗原陽性患者を本薬の投与対象とすることは可能と考える。

#### 2) HBe 抗原陰性患者について

機構は、JV20015 試験成績に加え、海外における本薬の試験成績及び使用状況等も考慮すると、HBe 抗原陰性患者に対する本薬の一定の有効性は示唆されるものと考え（「(2) 有効性について」の項参照）。

安全性については、既承認の効能・効果である C 型慢性肝炎患者に比べて B 型慢性肝炎患者において特に重症度の高い有害事象が増加する傾向は認められていないこと（「(3) 安全性について 2) C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験との比較」の項参照）、及び HBe 抗原陰性患者で HBe 抗原陽性患者と比べて臨床的に問題となるような差異は認められていないことから（表 5 及び表 7）、C 型慢性肝炎に対する使用時と同様の注意喚起を行うことにより、本薬の安全性は許容可能と考える。

以上より、HBe 抗原陰性患者についても本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

### (5) 用法・用量について

#### 1) 用量について

機構は、以下の①及び②より、本薬の通常用法・用量として 180 $\mu$ g を許容する必要性は高くないと考えるが、本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

##### ① HBe 抗原陽性患者

JV20015試験において、HBe抗原陽性患者における複合評価項目の有効率は、90 $\mu$ g/48W群と180 $\mu$ g/48W群間に大きな差は認められず、有効性の各評価項目についても両群間に特段の差異は認められなかったこと（表12）、安全性については、「白血球数減少」及び「血小板

数減少」等、180 $\mu$ g投与群で90 $\mu$ g投与群よりも発現率が高い有害事象が認められていることから（表6）、機構は、本薬180 $\mu$ g投与の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

JV20015試験で検討する用量としては、本薬の海外承認用法・用量である180 $\mu$ gの48週投与が基準と考えたが、海外第Ⅱ相臨床試験（NV16037）で180 $\mu$ gと同程度の有効性を示した90 $\mu$ gについても検討することとした。

複合評価の有効率の群間差は大きくはないが（180 $\mu$ g/48W群19.5%（8/41例）及び90 $\mu$ g/48W群17.1%（7/41例））、90 $\mu$ g/48W群に比べ180 $\mu$ g/48W群で高かった。また、24週間投与においても、180 $\mu$ g/24W群9.8%（4/41例）及び90 $\mu$ g/24W群4.9%（2/41例）と180 $\mu$ g群で高かった。更に、180 $\mu$ g/24W群と180 $\mu$ g/48W群を併合した群（以下、「180 $\mu$ g併合群」）及び90 $\mu$ g/24W群と90 $\mu$ g/48W群を併合した群（以下、「90 $\mu$ g併合群」）の有効率は、180 $\mu$ g併合群14.6%（12/82例）及び90 $\mu$ g併合群11.0%（9/82例）であった。また、従来型IFN製剤の効果が得られにくいとされている35歳以上の患者において、HLBI/24W群、90 $\mu$ g/24W群及び90 $\mu$ g/48W群では複合評価項目の有効例はいずれも認められなかったが、180 $\mu$ g/48W群では15.0%（3/20例）、180 $\mu$ g/24W群では4.8%（1/21例）の有効例が認められた（表13）。さらに、海外製造販売後臨床試験（WV19432）において、主要評価項目である投与終了後24週時のHBeセロコンバージョン率は90 $\mu$ g併合群と比べ180 $\mu$ g併合群の方が高く、JV20015試験と同様の複合評価項目の有効率についても180 $\mu$ g/48W群の有効率は90 $\mu$ g/24W群、180 $\mu$ g/24W群及び90 $\mu$ g/48W群と比べ高い傾向が認められており、本薬180 $\mu$ gの48週間投与の有効性は確認されていると考える。

安全性については、血球系の減少について、JV20015試験で好中球数、白血球数及び血小板数の減少による投与中止例は認められなかった。好中球数について、本薬の休薬基準（500/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した割合は、180 $\mu$ g/48W群4.9%（2/41例）、90 $\mu$ g/48W群9.8%（4/41例）で、本薬及びHLBIの中止基準（250/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した症例は認められなかった。また、白血球数について、HLBIの休薬基準（2,000/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した割合は、180 $\mu$ g/48W群26.8%（11/41例）、90 $\mu$ g/48W群4.9%（2/41例）であった。さらに、血小板数について、本薬の減量基準及びHLBIの休薬基準（50,000/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した割合は、180 $\mu$ g/48W群、90 $\mu$ g/48W群とも2.4%（1/41例）で、本薬及びHLBIの中止基準（25,000/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した症例は認められなかった。

有害事象は、本薬180 $\mu$ g併合群及び本薬90 $\mu$ g併合群とも全例に認められ、本薬90 $\mu$ g併合群よりも本薬180 $\mu$ g併合群で発現率が10.0%以上高かった事象は「好中球数減少」、「白血球数減少」、「血小板数減少」、「血中トリグリセリド増加」、「赤血球数減少」、「下痢」及び「脱毛症」であった。また、本薬180 $\mu$ g併合群で発現率が高かった有害事象のうち、血球系以外の有害事象で高度の事象は認められず、中等度の事象は「血中トリグリセリド増加」が本薬180 $\mu$ g併合群及び本薬90 $\mu$ g併合群で各1例、「下痢」が本薬180 $\mu$ g併合群2例及び本薬90 $\mu$ g併合群5例に認められたほかは軽度の事象であった。

以上より、90 $\mu$ gに比し180 $\mu$ gで高い有効性が期待され、安全性についても血球系の減少は本薬180 $\mu$ gで多く発現するものの用量を適切に調整することで管理可能であり、180 $\mu$ g併合群

で発現率が10.0%以上高かった事象のほとんどが軽度の事象であったことから、本薬の用量としてはベネフィットを考慮して180 $\mu$ gが推奨されると考えた。

機構は、以下のように考える。

JV20015試験では、本薬の48週間投与において、180 $\mu$ g/48W群と90 $\mu$ g/48W群で複合評価及び各評価項目の有効率に大きな差異は認められていない（表12）。また、申請者が180 $\mu$ gの必要性の根拠として主張する35歳以上の複合評価における有効例は180 $\mu$ g/48W群でも3例に留まり、この結果のみを以て本薬の用量と有効性との関係性を評価するのは困難と考える。安全性については、重篤な有害事象及び有害事象により投与中止に至った患者の割合（表9及び表24）に、180 $\mu$ g投与群と90 $\mu$ g投与群で特に差異は認められないものの、同じ投与期間で比較した場合に「好中球数減少」による減量例は180 $\mu$ g/24W群及び180 $\mu$ g/48W群の方が90 $\mu$ g/24W群及び90 $\mu$ g/48W群に比べて多く発現する傾向が認められた（表26）。また、「白血球数減少」等、180 $\mu$ g/48W群の方が90 $\mu$ g/48W群と比べ発現率の高い有害事象が認められた（表5）。

以上を踏まえると、HBe抗原陽性患者に対する通常用法・用量を180 $\mu$ gとする必要性は高くないと考える。

## ② HBe 抗原陰性患者

JV20015試験のHBe抗原陰性患者における主要評価項目である投与終了後24週時のHBV-DNA 4.3log copies/mL未満の達成率及びALT 40IU/L以下の達成率のいずれについても、90 $\mu$ g群と180 $\mu$ g群の間に大きな差は認められておらず（表4）、副次評価項目である投与終了後24週時の複合評価有効率（HBV-DNA 4.3log copies/mL未満かつALT 40IU/L以下）[95%信頼区間]についても、90 $\mu$ g群37.5%[21.1%, 56.3%]（12/32例）及び180 $\mu$ g群34.5%[17.9%, 54.3%]（10/29例）と同様であった。一方、安全性については、好中球数、白血球数及び血小板数は、90 $\mu$ g群と比較して180 $\mu$ g群では低く推移する傾向が認められたことから、機構は、本薬180 $\mu$ gの必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

主要評価項目については180 $\mu$ g群と90 $\mu$ g群は同程度の有効率であったが、副次評価項目のうち投与終了時のHBV-DNA 4.3log copies/mL未満の達成率については、90 $\mu$ g群よりも180 $\mu$ g群の方が高い傾向が認められた。また、HBV-DNA量の推移について、投与12週後までは両群とも同様に低下し、その後の投与期間中は90 $\mu$ g群よりも180 $\mu$ g群の方が低値で推移した。肝硬変及び肝癌の発現の抑制がHBV-DNAを4.0log copies/mL未満に維持することと関連しているとの報告（Gastroenterology 130: 678-686, 2006; JAMA 295: 65-73, 2006）があることから、以上の結果は本薬180 $\mu$ gの臨床的意義を示すものと考えられる。また、180 $\mu$ g群では、投与終了後の観察期間にALT値が一過性に増加した後にウイルス量が検出限界以下（2.6log copies/mL）に低下した症例が2例認められ、そのうち1例では投与終了後24週後以降もHBV-DNAが検出限界以下に維持されており、長期的寛解が得られている。本薬は、海外においてHBe抗原陰

性のB型慢性肝炎患者の治療に対し180 $\mu$ gで広範囲の使用経験があり、日本人に多いgenotype Cにも使用されており、本薬の期待される最大限の治療効果を得るためにも180 $\mu$ gを使用することが重要と考える。

安全性については、JV20015試験で血球系の減少により投与を中止した患者は180 $\mu$ g群のヘモグロビン減少1例のみであった。好中球数について、本薬の休薬基準（500/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した患者の割合は、180 $\mu$ g群20.7%（6/29例）、90 $\mu$ g群6.3%（2/32例）、白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満まで減少した患者の割合は、180 $\mu$ g群48.3%（14/29例）、90 $\mu$ g群12.5%（4/32例）であり、いずれも180 $\mu$ g群で高かった。しかし、好中球数が本薬の中止基準（250/mm<sup>3</sup>未満）及び白血球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満まで減少した患者はいずれの投与群にも認められなかった。血小板数について、本薬の減量基準（50,000/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した患者の割合は、180 $\mu$ g群13.8%（4/29例）、90 $\mu$ g群0.0%（0/32例）であり、血小板数が本薬の中止基準（25,000/mm<sup>3</sup>未満）まで減少した患者は認められなかった。ヘモグロビン濃度について、本薬の中止基準（8.5g/dL未満）まで低下した患者は、90 $\mu$ g群では認められず、180 $\mu$ g群に1例認められた。

有害事象は180 $\mu$ g群及び90 $\mu$ g群とも全例に認められ、90 $\mu$ g群よりも180 $\mu$ g群の方が20.0%以上発現率が高かった事象は「そう痒症」及び「リンパ球数減少」であったが、高度の事象は認められず、中等度の「そう痒症」が180 $\mu$ g群の1例に認められたほかは軽度の事象であった。

以上、有効性の観点からは本薬180 $\mu$ gを使用することが重要と考えられ、安全性については、血球系の減少は本薬180 $\mu$ gで多く発現するものの用量を適切に調整することで管理可能と考えられること、90 $\mu$ g群に比べて180 $\mu$ g群で発現率が増加した事象のほとんどが軽度であったことから、本薬の用量としてはベネフィットを考慮して180 $\mu$ gが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

JV20015 試験の主要評価項目及び投与終了後 24 週時の各評価指標について、90 $\mu$ g 群と180 $\mu$ g 群の間に明確な差異は認められなかった。180 $\mu$ g 群の1例において、HBV-DNA の長期的な持続陰性化が得られているものの、この症例のみの結果から180 $\mu$ g の必要性を評価することは困難と考える。安全性については、180 $\mu$ g 群で重篤な有害事象は認められておらず、有害事象により投与中止に至った患者の割合も90 $\mu$ g 群と180 $\mu$ g 群間に特に差異は認められないものの、有害事象により休薬又は減量に至った患者の割合は90 $\mu$ g 群よりも180 $\mu$ g 群で多く認められており（表25）、また、「好中球数減少」による休薬は180 $\mu$ g 群の方が90 $\mu$ g 群に比べて多い傾向が認められた（表27）。

以上を踏まえると、HBe 抗原陰性患者においても通常用法・用量を180 $\mu$ g とする必要性は高くないと考える。

## 2) 用量調整について

JV20015 試験では、C 型慢性肝炎に対する用量調整に準じ、血球数減少に応じて表2に従って調整することとされた。その結果、臨床的に問題となるような血球系の減少等が関連する有害事象は認められなかった（「1) 開始用量について」の項参照）。

したがって、機構は、血球系に関する本薬の用量調整基準は JV20015 試験と同様とすることが妥当と考える。

### 3) 投与期間について

機構は、HBe抗原陽性患者については、JV20015試験から有効性が期待できる本薬の投与期間は48週間投与であることから（「(2) 有効性について」の項参照）、既存のIFN製剤による治療と少なくとも劣らない有効性を得るためには、本薬の投与期間は48週間とすることが適切と考える。HBe抗原陰性患者については、JV20015試験の投与期間は48週間とされておりそれ以外の情報はないことから、HBe抗原陽性患者と同様、投与期間は48週間とすることが適切と考える。

### (6) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の使用実態下における有効性及び安全性情報の収集を目的として、表 28 に示す製造販売後調査の実施を計画している。

<表 28 使用成績調査計画骨子（案）>

目的	本薬の使用実態下における副作用の発生状況の把握 安全性又は有効性に影響を与える要因の把握
調査予定例数	登録症例数 300 例
対象	「B 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」のため本治療を受ける患者
調査実施予定期間	調査期間：3 年間、登録期間：6 ヶ月間
主な調査項目	患者背景（HBe 抗原陽性/陰性、疾患の進行度合等） 薬剤投与状況 臨床検査（ウイルス検査、血液学的検査、生化学的検査等） 有害事象

機構は、上記に加え、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者のそれぞれについて、患者背景別（年齢、HBV-DNA 量及び genotype 等）の HBV-DNA 量や ALT 値の推移等について確認が必要と考える。また、JV20015 試験では、血球系の減少等により減量、休薬に至った患者が少なからず認められたことから、使用実態下における本薬の用量調整及び有害事象の発現状況について情報収集を行い、必要に応じて用量調整法の適切性について検討する必要があると考える。

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

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

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1：試験番号 JV20015）に対し

て GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（検査項目の一部未実施）及び説明文書に記載のない再採血の実施にあたり被験者へ情報を提供し確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

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

## 審査報告 (2)

平成 23 年 8 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ペガシス皮下注 180 $\mu$ g、同皮下注 90 $\mu$ g
[一 般 名]	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の有効性及び安全性について検討した結果、本薬を HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者を含む B 型慢性肝炎治療における選択肢の一つとすることは可能と考えた。一方、JV20015 試験は対象患者を本邦の治療ガイドラインで規定されている年齢や HBV-DNA 量により細分化して実施した試験ではないこと、また治療ガイドラインで選択肢の一つとされている核酸アナログ製剤であるエンテカビルとの比較は実施されていないことから、治療ガイドラインの各患者層における他の既承認薬剤と比較した場合の本薬の位置付けは明確になっていないと考えた。したがって、B 型慢性肝炎患者に対する薬物療法の実施にあたっては、個々の患者の状態に応じて、本薬を含めた治療選択肢の中から適切な治療法が選択されるべきと考えた。

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

- IFN 製剤は、免疫系に作用することにより、一定期間の投与で有効例では drug free にできることが特徴である。一方、核酸アナログ製剤は、継続的な投与によりウイルスの増殖を抑制するものであり、投与の中断によりウイルスの再活性化とそれに伴う重篤な肝機能不全の懸念があることから、核酸アナログ製剤を中止することを前提に比較臨床試験を実施することは倫理的にも科学的にも問題がある。したがって、IFN 製剤と核酸アナログ製剤の臨床的位置付けを比較試験で明確にすることは困難と考える。
- B 型慢性肝炎においては、若年層では自然経過でセロコンバージョンが得られる可能性があり、IFN 製剤の有効率も高いこと、HBV-DNA 量が多く活動性が高い症例や病態が進行した症例では核酸アナログ製剤による確実なウイルスの増殖抑制が望まれることを考慮して、治療ガイドラインでは年齢及び HBV-DNA 量区分別の治療方法が設定されている。したがって、医療現場においては、個々の患者の状態に応じて、本薬を含めた治療選択肢の中から適切な治療方法を選択すべきであると考えられる。ただし、治療ガイドラインにおいて、

IFN 製剤が治療選択肢として挙げられていない患者区分や 35 歳以上の患者に対する本薬の投与は慎重に検討すべきであると考えます。

- JV20015 試験では核酸アナログ製剤との比較がなされていないことから、本薬を治療選択肢の一つとして位置付け、医師の判断により個々の患者の状態に応じて適切な治療法を選択すべきであると考えます。
- 基本的に機構の判断は妥当と考えるが、「個々の患者の状態に応じて、本薬を含めた治療選択肢の中から適切な治療方法を選択する」とした場合、適応が曖昧になる懸念があると考えます。JV20015 試験で HBe 抗原陽性患者に対し既存の IFN 製剤に対する本薬の非劣性が検証されたことから、治療ガイドラインに当てはめて考えた場合、IFN 長期投与に相当する区分の患者が本薬の投与対象となると考えます。
- JV20015 試験成績からは本薬の位置づけは明確ではないが、本薬を個々の患者の状態に応じて適切に治療選択肢の一つとして用いるということについては異論ない。

## (2) 有効性について

機構は、JV20015 試験成績には、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者それぞれについて、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」の項に示した問題点があると考えたものの、JV20015 試験成績に加え、本薬は複数の海外臨床試験で有効性が確認され、海外のガイドラインで標準治療薬に位置付けられていることを考慮すると、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者ともに本薬の有効性は示唆されると考えた。

以上の機構の意見を基に、専門協議において、以下のような議論を行った。

### 1) HBe 抗原陽性患者について

HBe 抗原陽性患者に対する有効性について、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は概ね支持された。

- HBe 抗原陽性患者について、非劣性マージンの設定については問題があったと考えるものの、主要評価項目である複合評価有効率に関して、結果的に 48W 併合群の有効率は点推定値で HLBI/24W 群より高く、48W 併合群と HLBI/24W 群の群間差の 95%信頼区間の下限が 0 であったことから、本薬の有効性は認められると考える。なお、複合評価項目の 1 つである HBV-DNA 量に関して、「5.0log copies/mL 未満」を指標とすることの適切性については、治療ガイドラインにおいて治療対象となる HBV-DNA 量であるという点からの説明のみでは不十分と考えるが、複合評価項目の残りの指標であるセロコンバージョン率及び ALT 40IU/L 以下の達成率についても有効性が認められていることから、本薬の有効性は期待できると考える。
- 複合評価項目のうちセロコンバージョンについては医療現場においても HBe 抗原陽性患者の治療の主目標であるが、HBV-DNA 量の「5.0log copies/mL 未満」及び ALT の「40IU/L 以下」が治療達成基準として妥当であるかは疑問が残る。しかし、JV20015 試験成績からは、HBe 抗原陽性患者における本薬の有効性は示されていると考える。
- 機構の判断は適切と考える。
- いずれの群も想定よりも低い有効率を示した理由について考察が必要と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、HBe 抗原陽性患者において総ての群で期待有効率を下回る有効率が示された理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

JV20015 試験における本薬群及び HLBI 群の期待有効率は、海外試験成績を参考とし、国内外の genotype の分布の差異も考慮した上で設定した。国内外の臨床試験の組入れ基準は ALT に関する基準を除いてほぼ同様であったことから、患者背景について大きな違いはないと考えられるものの、B 型肝炎ウイルスの感染経路について、特に海外試験で不明の割合が多かった。したがって、全群において期待有効率より低い有効率に留まった原因として、感染経路の違いが JV20015 試験成績に影響を与えた可能性もあるものの、1 群あたりの症例数が 40 例程度であったことによるバラツキが主な原因と考えられる。

機構は、上記の申請者の考察は推測の域を出ず、試験成績が予測と異なった原因は不明であるものの、JV20015 試験の結果としては、48W 併合群と HLBI/24W 群の複合評価有効率の群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性限界値を上回ったことに加え、本薬 48W 併合群では HLBI/24W 群を上回る複合評価有効率が得られたことから、本薬の 48 週間投与の有効性は期待できると判断して差し支えないと考える。

## 2) HBe 抗原陰性患者について

HBe 抗原陰性患者に対する有効性について、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 現在、B 型慢性肝炎における治療目標は ALT の正常化と可能な限りの HBV-DNA 量の低減と言われていることから、主要評価項目としての妥当性は許容可能と考える。ただし、HBe 抗原陰性患者における HBV-DNA 量の有効性指標を 4.3log copies/mL 未満としたことについては、海外において HBV-DNA 量 4.0log copies/mL 未満を維持した場合の予後に関するエビデンスがあることから (Gastroenterology 130: 678-686, 2006、JAMA 295: 65-73, 2006)、4.0log copies/mL 未満を指標とすることが妥当と考える。
- ・ HBe 抗原陰性患者では、HBe 抗原陽性患者と異なりセロコンバージョンを契機とする鎮静化は期待できないため活動性肝炎が継続する例が多いことを踏まえると、JV20015 試験で得られた HBV-DNA 量 4.3log copies/mL 未満及び ALT 40IU/L 以下の達成率は、臨床的には評価に値すると考える。
- ・ 対照群が設定されていない試験での有効性評価は困難と考えるが、海外臨床試験 (WV16241) においてラミブジンより高い有効性が示されていることから、本薬の有効性は期待できると考える。ただし、genotype 等、本邦と海外では患者背景が異なり有効性に差が認められる可能性は否定できないことから、患者背景による有効性の差異について確認する必要があると考える。
- ・ 本邦において HBe 抗原陰性患者に対し適応を有する IFN 製剤がないことから、機構の判断は適切と考える。

- ・ HBe 抗原陰性患者を対象とした試験において、対照群を設定しないことはやむを得なかったとしても、主要評価項目の達成率に関して、既存対照という考え方で、検証すべき具体的な達成率を事前に設定し、その達成率を上回ることを検証すべきであったと考える。しかし、本試験ではそのような評価はなされていないことを踏まえると、本試験成績から、HBe 抗原陰性患者に対する本薬の有効性が示唆されたとはまでは言えないと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考える。

HBe 抗原陰性患者の試験デザインについて、比較対照群を設定しない場合、専門委員から指摘されているように、本来であれば、主要評価項目の達成率について検証すべき具体的な達成率を事前に設定し、その達成率を上回ることを検証する試験を計画することが望ましかったと考える。しかし、試験立案時点で国内の HBe 抗原陰性患者における自然治癒率等の詳細な情報がほとんどなかったこと、また、B 型慢性肝炎に対する IFN 療法では患者背景（年齢、ウイルス量、genotype 等）によって有効性が異なること等を考慮すると、事前に検証すべき具体的な達成率を一律に設定することは困難な状況であったと考える。また、本試験成績を踏まえて再度国内臨床試験を立案、実施することについて、本邦での IFN 療法の対象となる HBe 抗原陰性患者数が多くはなく、また「肝炎対策の推進に関する基本的な指針の策定について」（平成 23 年 5 月 16 日 健発 0516 第 7 号）で提言されているように、欧米で承認等されている肝炎に対する医薬品の速やかな開発及び医療現場への導入が望まれていること等の社会的状況を考慮すると、海外臨床試験成績及びガイドライン等における記載も考慮した上で、本試験で得られた HBe 抗原陰性患者に対する成績から本薬の有効性を評価することはやむを得ないと考える。

機構は、JV20015 試験の HBe 抗原陰性患者において、比較対照群が設定されていないこと、主要評価項目について検証すべき具体的な達成率を事前に設定し、その達成率を上回ることが示されていないこと、また、得られた試験成績では HBV-DNA 4.3log copies/mL 未満の達成率及び ALT 40IU/L 以下の達成率の点推定値はともに期待有効率を下回ったこと等、有効性を評価する上で大きな問題はあるものの、既承認の IFN 製剤が本邦に存在せず、その中で表 4 に示した主要評価項目の達成率の結果が得られ、海外で実施されたラミブジンとの比較試験において本薬の有効性が認められ欧米において HBe 抗原陽性患者と共に承認され使用されていることを考慮すると、本薬の有効性は期待できると考える。ただし、海外と本邦では HBV の genotype の分布等の患者背景が異なることから、今後、国内において患者背景毎の HBV-DNA 量の低減効果、ALT の正常化に対する情報を積極的に収集して検討すると共に、医療現場に対し治療選択の参考情報として速やかに情報提供する必要があるものと考えます。

なお、本申請時の添付資料等において、JV20015 試験における HBV-DNA 量の評価に関して、HBe 抗原陽性患者では「5.0log copies/mL 未満」、HBe 抗原陰性患者では「4.3log copies/mL 未満」に達したことを「HBV-DNA 陰性化」とする表記がなされていたことについて、専門委員から以下の指摘があったことを受け、機構は誤解を招く記述であることから、添付資料等における記載を達成指標とされたウイルス量に対する表記に改めるよう指示すると共に、審査報告（1）

に記載している「HBV-DNA 陰性化」についても、総てウイルス量での記載に変更した。

- ・ 通常、医療現場において判断される HBV-DNA の「陰性化」とは、HBV-DNA 量が検出感度以下になることを指しており、JV20015 試験で設定された「5.0log copies/mL 未満」又は「4.3log copies/mL 未満」に達したことを単に「陰性化」と表記することは誤解を招き不適切である。

### (3) 安全性について

JV20015 試験において認められた有害事象は、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者ともに、既承認の効能・効果である C 型慢性肝炎において既知の事象であり、投与期間の長期化に伴い発現率が上昇するような有害事象は認められなかった（表 19～表 22）。また、C 型慢性肝炎の場合よりも発現率が高い有害事象が認められたものの（表 23）、C 型慢性肝炎の場合に比べて重症度の高い事象が多く発現する傾向は認められなかった。

以上より、C 型慢性肝炎と同様に患者の状態や臨床検査値を慎重に観察すること、及び血球系の減少に応じて適切に用量調整を行うことで、B 型慢性肝炎に対する本薬の安全性は許容可能と考えた。

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

- ・ JV20015 試験において、既承認効能・効果である C 型慢性肝炎と比較して有害事象発現率及び重篤度が上昇する傾向は認められておらず、患者層が C 型慢性肝炎に比べ若年であることから、C 型慢性肝炎と同様の対応を行うことで安全性は許容可能と考える。

機構は申請者に対し、投与開始前及び用量調整時の血球系臨床検査値及び用量調整方法について、医療現場に適切に情報提供するよう求めたところ、申請者は適切に対応する旨回答したため、機構はこれを了承した。

### (4) 効能・効果について

機構は、JV20015 試験成績から、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者に対する本薬 48 週間投与時の有効性は示唆されるところ、安全性については、認められた有害事象は、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者ともに、C 型慢性肝炎で既知の事象であり、C 型慢性肝炎に比べ重症度の高い有害事象が増加する傾向は認められなかったことから、HBe 抗原陽性患者及び陰性患者のいずれも本薬の治療対象とすることは可能と考えた。なお、臨床試験においては肝機能検査値に異常が認められる活動性肝炎の患者が対象とされていたこと、及び既承認の IFN 製剤の B 型慢性肝炎に係る効能・効果の記載を参考に、本薬の効能・効果は「B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」とすることが適切と考えた。さらに、治療ガイドラインでは HBe 抗原陽性・陰性、年齢及び HBV-DNA 量によって推奨される治療法が異なることから、本薬の使用にあたっては、臨床試験成績、治療ガイドライン等を参考に、個々の患者の状態を踏まえて適切に投与を行うよう注意喚起することが必要と考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ HBV-DNA が陽性であっても、無症候性キャリアの脂肪肝合併例等、肝機能検査値異常が必ずしもウイルス性肝炎に起因するとは限らないことから、B 型肝炎ウイルスによる肝機能異常がある場合に使用されるように「B 型慢性活動性肝炎」とすることが適切と考える。また、臨床試験においては、肝硬変を有する症例における安全性は確認されていないことから、肝硬変患者は投与対象から除くよう注意喚起することが望ましいと考える。
- ・ 効能・効果を「B 型慢性活動性肝炎」とすることで、無症候性キャリアは投与対象とならないことが明確になると考える。
- ・ 本薬の投与対象については、治療ガイドライン、臨床試験成績等を参考に、患者の状態を踏まえて適切な症例に対して投与を行うよう注意喚起することが適切と考える。なお、医療現場において参考となるので、JV20015 試験成績について、治療ガイドラインの患者区分別の成績も情報提供することが望ましいと考える。
- ・ HBe 抗原陰性患者を対象として承認された IFN 製剤がない状況下において、HBe 抗原陰性患者についても本薬の投与対象とすることに異論はない。

上記の専門委員の意見及び「(1) 本薬の臨床的位置付けについて」における専門委員の意見を踏まえ、機構は、効能・効果及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のようにすること、及び治療ガイドラインに沿った患者区分別の JV20015 試験成績を情報提供するよう申請者に求めたところ、申請者は効能・効果の整備等に適切に対応し、また、治療ガイドラインに沿った患者区分別の JV20015 試験成績について情報提供資料を作成する旨回答したため、機構はこれを了承した。

#### 【効能・効果】

B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認すること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、肝硬変を伴わない慢性活動性肝炎であることを確認すること。また、ガイドライン等、最新の情報を参照し、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。

(本申請に係る部分のみ記載)

#### (5) 用法・用量について

##### 1) 用量について

本薬の有効性について、JV20015 試験の HBe 抗原陽性患者における主要評価項目及び各評価項目の有効率は 180 $\mu$ g/48W 群と 90 $\mu$ g/48W 群で大きな差は認められず(表 12)、HBe 抗原陰性患者においても主要評価項目について 90 $\mu$ g 群と 180 $\mu$ g 群で大きな差は認められなかった。安全性については、HBe 抗原陽性患者における重篤な有害事象の発現率は 180 $\mu$ g/48W 群と 90 $\mu$ g/48W 群に違いは認められず、HBe 抗原陰性患者において、180 $\mu$ g 群で重篤な有害事象は

認められなかった。また、HBe 抗原陽性患者及び陰性患者ともに、有害事象により投与中止に至った患者の割合は 90 $\mu$ g 群と 180 $\mu$ g 群で特に差異は認められなかった。しかし、「好中球数減少」による減量・休薬例について、HBe 抗原陽性患者では 180 $\mu$ g 投与群の方が 90 $\mu$ g 投与群に比べて減量例が、HBe 抗原陰性患者では 180 $\mu$ g 投与群の方が 90 $\mu$ g 投与群に比べて休薬例が多い傾向が認められ、また、好中球数は 90 $\mu$ g 投与群と比較して 180 $\mu$ g 投与群では低く推移する傾向が認められた。

以上より、機構は、通常用法・用量として 180 $\mu$ g が必要と判断できる根拠が十分とは言えないと考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- 本薬を含む IFN 製剤の臨床的な意義は、drug free に持ち込むことができる可能性を有することであり、IFN 製剤により有効性が得られない場合には核酸アナログ製剤の長期内服が必要となることを考えると、安全性上の大きな問題がなければより確実な有効性が期待できる用量で投与することが望ましいと考えられる。HBe 抗原陽性患者については、JV20015 試験の主要評価項目では 90 $\mu$ g/48W 群と 180 $\mu$ g/48W 群の有効率に明確な差は認められないが、用量について十分な検出力がある試験設計とはなっていない。また、治療ガイドラインの患者区分で考えた場合、35 歳以上において 90 $\mu$ g/24W 群及び 90 $\mu$ g/48W 群の複合評価有効率は 0% (0 例/33 例) であり、症例によっては 180 $\mu$ g が必要な場合があると考えられる。48W 併合群で非劣性が示されていることから、臨床試験成績を参考に、必要な患者には 180 $\mu$ g の投与も可能となるような用法・用量にすることが望ましいと考える。
- JV20015 試験の HBe 抗原陽性患者における有効率に 180 $\mu$ g/48W 群と 90 $\mu$ g/48W 群間に差は認められないが、患者背景別にみた場合、35 歳以上で HBV-DNA 量 7log copies/mL 以上の患者では 180 $\mu$ g/48W 群で有効率が高い傾向がみられる。HBe 抗原陰性患者においても同様であることから、用量は 90 $\mu$ g に限定せず、個々の患者背景に応じて 180 $\mu$ g まで増量可能とし、副作用の発現状況等により減量するよう注意喚起を行うことで良いと考える。
- 通常用量は 90 $\mu$ g とすることが適切であると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、以下のように考える。

JV20015 試験における主要評価項目の成績は、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者ともに 180 $\mu$ g 群及び 90 $\mu$ g 群の間に明確な差異は認められていないこと、及び治療ガイドライン区分別の成績において 90 $\mu$ g で有効性が得られている患者区分も認められることから、総ての患者に対し、本薬の用量を 180 $\mu$ g とする必要性は低いと考える。一方で、治療ガイドライン区分によるサブグループでの成績では、90 $\mu$ g では有効例が認められない患者区分が認められ (表 15 及び表 16)、また、B 型慢性肝炎の治療では安全性が許容可能であれば確実に有効性が期待できる用量を投与すべきという専門委員の意見を考慮すると、本薬の通常用量は 90 $\mu$ g とし、年齢や HBV-DNA 量等の患者背景に応じて 180 $\mu$ g の投与を選択できる用法・用量とすることが適切と判断した。ただし、患者背景毎の試験成績について医療現場に情報提供するとともに、製造販売後においても更に情報を収集する必要があると考える。

## 2) 投与期間について

HBe 抗原陽性患者については、JV20015 試験結果より、既存の IFN 製剤に劣らない有効性を  
得るためには本薬の投与期間は 48 週間とすることが適切であり、また、HBe 抗原陰性患者に  
ついては、JV20015 試験結果より、投与期間を 48 週間とすることが適切と考えた。

専門協議においては以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ HLBI の 24 週間に比べ治療期間は倍になるものの、週 1 回の投与であることを考慮すれば  
48 週間は許容可能と思われる。

以上の 1) 及び 2) を踏まえ、機構は本薬の用法・用量を以下のようにすること、並びに本薬  
の投与期間及び本薬の用量として 180 $\mu$ g を選択する際の注意喚起について、以下のように用法・  
用量に関連する使用上の注意>を設定するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対  
応したため、機構はこれを了承した。

### 【用法・用量】

#### B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1 回 90 $\mu$ g (インターフ  
ェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)を週 1 回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA  
量等に応じて、1 回の投与量を 180 $\mu$ g とすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(追加分のみ記載)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

#### 1. C 型慢性肝炎 (本剤単独投与) 又は B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

(2) B 型慢性活動性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し  
ながら慎重に決定すること。本剤による標準的な治療期間は 48 週間である (【臨床成績】  
の項参照)。

(3) B 型慢性活動性肝炎において、本剤の投与量として 180 $\mu$ g を選択する際には、患者の年  
齢、HBV-DNA 量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定すること。

(投与期間及び本薬の用量として 180 $\mu$ g を選択する際の注意喚起に関する部分のみ記載)

## (6) 製造販売後調査等について

機構は、申請者より提示された表 28 に示す製造販売後調査計画骨子に対し、審査報告 (1)  
の「4. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (6) 製造販  
売後調査等について」の項に示した項目についても情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。そのほか、専門委員より以下のような意見  
が出された。

- ・ 特に HBe 抗原陰性患者に関して、海外患者との患者背景の差異から、有効率が国内外で異  
なる可能性も予測されることから、更なる検討が必要と考える。

- ・ 治療選択肢としての本薬の位置付けが明確にされていないという観点から、本薬の選択理由を確認すべきと考える。
- ・ 自殺企図等の精神系の有害事象を把握できることが望ましい。
- ・ 核酸アナログ製剤から本薬に切り替えて使用する場合も考えられ、その情報も収集することが望ましい。

機構は、以上の点を踏まえ、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者毎に、有効性に対する情報収集の観点も考慮した上で目標症例数をそれぞれ再検討し、さらに、上記の各指摘を踏まえて調査項目を整備した製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求めたところ、申請者より表 29 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 29 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	本薬の使用実態下における副作用の発生状況の把握 本薬の使用実態下における治療効果の把握 安全性又は有効性に影響を与える要因の把握
調査予定例数	登録症例数 400 例（HBe 抗原陽性患者 250 例、HBe 抗原陰性患者 150 例）
対象	「HBe 抗原陽性又は HBe 抗原陰性で B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」のため本治療を受ける患者
調査実施予定期間	調査期間：3 年間、登録期間：6 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（年齢、性別、投与前 HBV-DNA 量、投与前 ALT 値、HBV-genotype、IFN 製剤前治療歴・核酸アナログ製剤前治療歴等）</li> <li>・ 薬剤投与状況（本薬の投与量、投与期間、投与量の変更理由、併用薬投与状況等）</li> <li>・ 臨床検査（HBV-DNA 量等のウイルス検査、血液学的検査、ALT 等の生化学的検査等）</li> <li>・ 有害事象</li> </ul>

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は、既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であるため、追加する効能・効果、用法・用量に対する再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

<ペガシス皮下注 180μg>

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. リバビリンの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
  - (1) セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者
  - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
3. B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

<ペガシス皮下注 90μg>

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

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

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

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

4. B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]

<ペガシス皮下注 180 $\mu$ g>

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

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

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

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

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

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

3. B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1 回 90 $\mu$ g (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週 1 回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回の投与量を 180 $\mu$ g とすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

<ペガシス皮下注 90 $\mu$ g>

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

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

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

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

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

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

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

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

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

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

4. B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1 回 90µg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週 1 回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回の投与量を 180µg とすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(下線部追加、変更)

(本申請の後、点線部の追加承認及び記載整備が行われた)