

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ① ペグイントロン皮下注用 $50\mu\text{g}/0.5\text{mL}$ 用、同皮下注用 $100\mu\text{g}/0.5\text{mL}$ 用、同皮下注用 $150\mu\text{g}/0.5\text{mL}$ 用、
② レベトールカプセル 200mg
- [一 般 名] ① ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
② リバビリルン
- [申 請 者] MSD株式会社
- [申請年月日] 平成23年3月25日

[審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 2 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 11 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]	① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用、② レベトールカプセル 200mg
[一 般 名]	① ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、② リバビリン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 3 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	① 1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を 74 μ g、148 μ g 又は 222 μ g 含有する凍結乾燥注射剤 ② 1 カプセル中にリバビリンを 200mg 含有するカプセル剤
[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 11 月 18 日

- [販 売 名] ① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用、② レベトールカプセル 200mg
- [一 般 名] ① ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、② リバビリン
- [申 請 者 名] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 3 月 25 日
- [審査結果]

提出された資料から、C 型代償性肝硬変患者における本併用療法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] ① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用
1. リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. 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
- ② レベトールカプセル 200mg
1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(下線部追加)

- [用法・用量] ① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用
1. 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場合
- リバビリンと併用すること。

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

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

2. リバビリンの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回 1.0 μ g/kg を週1回皮下投与する。

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

② レボトールカプセル 200mg

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用すること。
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

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

2. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の患者

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

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の患者

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

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用、② レベトールカプセル 200mg
[一 般 名]	① ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、② リバビリン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 3 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	① 1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を 74 μ g、148 μ g 又は 222 μ g 含有する凍結乾燥注射剤 ② 1 カプセル中にリバビリンを 200mg 含有するカプセル剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用 <u>1. リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 <u>2. 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</u> ② レベトールカプセル 200mg <u>1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 <u>2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用 <u>1. 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場合</u> リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

として1回 1.5 μ g/kg を週1回皮下投与する。

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

2. 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場合

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回 1.0 μ g/kg を週1回皮下投与する。

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

② レボトールカプセル 200mg

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

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

2. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の患者

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

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の患者

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

(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

C 型代償性肝硬変は、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）の持続感染に起因する C 型慢性肝炎から進展した病態である。C 型慢性肝炎は、自然経過において 10～15 年で約 40%が肝硬変に進展し、肝硬変まで進行した場合には、年率約 7～8%で肝細胞癌が発現することが報告されている（Ann Intern Med 131: 174-181, 1999）。また、肝硬変の代償期から非代償期に至った場合、黄疸、腹水、肝性脳症等、肝不全の進行による様々な症状が生じ重篤な病態となる。このように C 型代償性肝硬変は不可逆かつ進行性の病態を辿ることから、肝線維化の進展防止とともに、肝細胞癌の発生防止を目標とした治療が必要である。

C 型代償性肝硬変の治療には、C 型慢性肝炎と同様に、HCV の排除を目指すインターフェロン（以下、「IFN」）による抗ウイルス療法と、HCV の陰性化は望めないものの肝臓の炎症抑制を目的としたウルソデオキシコール酸又はグリチルリチン製剤等による肝庇護療法がある。C 型代償性肝硬変においても、抗ウイルス療法により HCV が排除された患者ではその後の肝細胞癌発生が抑制されることが報告されていることから（Ann Intern Med 131: 174-181, 1999）、効果の高い抗ウイルス療法が求められている。本邦における C 型代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法としては、2006 年 4 月にインターフェロン ベータ（以下、「IFNβ」）製剤が、2008 年 10 月にインターフェロン アルファ（NAMALWA）（以下、「IFNα」）製剤が、「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）」の効能・効果で承認された。さらに、2011 年 7 月にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）（以下、「PEG-IFNα-2a」）がリバビリンの併用療法で Genotype 1 で高ウイルス量の患者も含む C 型代償性肝硬変に対する適応を取得している。

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、「PEG-IFNα-2b」）は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、「IFNα-2b」）に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、既存の IFN 製剤と比較して持続的な体内動態を示すことから、投与頻度の低減が可能な IFN 製剤として開発された。また、RNA 及び DNA ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示すプリンヌクレオシド類似体であるリバビリンは、IFN 製剤との併用により IFN 製剤の有効性を向上させることが確認されている。PEG-IFNα-2b とリバビリンの併用は、2004 年 10 月にセログループ 1（ジェノタイプ I（1a）または II（1b））で血中 HCV-RNA 量が高値の患者に対する「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効

能・効果を取得し、2005年12月にセログループによらず血中HCV-RNA量が高値の患者及びIFN単独療法が無効又はIFN単独療法後再燃した患者に対しても同効能・効果を取得している。

今般、申請者は、C型代償性肝硬変患者を対象としたPEG-IFN α -2bとリバビリンの併用による臨床試験を実施し、その試験成績を踏まえて承認申請に至った。

なお、海外では、PEG-IFN α -2bとリバビリンの併用療法はC型代償性肝硬変を含むC型慢性肝炎に対して適応を有しており、2001年3月に欧州、2001年8月に米国でそれぞれ承認された。また、2011年9月現在、PEG-IFN α -2bは107、リバビリンは89の国・地域で承認されている。

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

非臨床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。

(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2試験が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験（試験番号 JPC-02-320-34 〈以下、「34試験」〉）：5.3.5.1.1 <20■■年■■月～20■■年■■月>

20歳以上70歳以下で、表1の基準に該当するC型代償性肝硬変患者（目標症例数90例）を対象に、PEG-IFN α -2bとリバビリン併用投与時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非盲検並行群間比較試験が国内28施設で実施された。

<表1 主な組入れ基準>

<ul style="list-style-type: none">・血中HCV-RNAが定量測定で定量可能（陽性）・ALT>40IU/L・Child-Pugh分類Aに該当・プロトリン時間の延長\leq3.0秒、総ビリルビン\leq1.5mg/dL又は直接ビリルビン\leq0.7mg/dL、血清アルブミン\geq3.0g/dL・ヘモグロビン\geq12g/dL、白血球数\geq3,000/mm³、好中球数\geq1,500/mm³、血小板数\geq80,000/mm³・登録前1年以内に施行された肝生検により組織学的に肝硬変（線維化スコア：F4）と診断され、肝生検標本の貸出が可能 <p><以下は除外></p> <ul style="list-style-type: none">・肝不全、肝癌、腹水、黄疸、静脈瘤出血、加療を要する食道及び胃静脈瘤、肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎等の患者又はこれらの既往歴のある患者
--

用法・用量はPEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg¹を週1回皮下投与、リバビリン 600～1,000mgを表2の用法・用量で1日2回に分けて経口投与を、原則48週間併用することとされた。ただし、PEG-IFN α -2bとリバビリン併用下（PEG1.5/R群）で、投与開始後24週以降にHCV-RNA陽性が確認された場合は投与を中止することとされた。また、抗ウイルス療法を実施しない観察群

¹ 登録時の体重により40kg超60kg以下は75 μ g/回、60kg超80kg以下は105 μ g/回、80kg超100kg以下は135 μ g/回とされた

(対照群²) が設定された。なお、ヘモグロビン (以下、「Hb」)、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合は、表 3 の減量・中止基準に従って PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの投与量を調節することとされた。

<表 2 リバビリンの投与量>

登録時の体重	1日あたりの投与量	用法
40kg< ≤60kg	600mg	朝食後：200mg、夕食後：400mg
60kg< ≤80kg	800mg	朝食後：400mg、夕食後：400mg
80kg< ≤100kg	1,000mg	朝食後：400mg、夕食後：600mg

<表 3 血球系に関する減量・中止基準>

検査項目	検査値	PEG-IFN α -2b	リバビリン
Hb	8.5g/dL 以上 10g/dL 未満	変更なし	・ 600mg/日→400mg/日 ・ 800mg/日→600mg/日 ・ 1,000mg/日→600mg/日 (初回投与量への復帰は不可)
	8.5g/dL 未満	中止	
好中球数	500/mm ³ 以上 750/mm ³ 未満	初回投与量の 1/2 に減量 (750/mm ³ 以上で初回投与量への復帰可)	変更なし
	500/mm ³ 未満	中止	
血小板数	35,000/mm ³ 以上 50,000/mm ³ 未満	初回投与量の 1/2 に減量 (50,000/mm ³ 以上で初回投与量への復帰可)	変更なし
	35,000/mm ³ 未満	中止	

34 試験は、試験実施中に、C 型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験 (JPC-01-320-31 (以下、「31 試験」：初回承認申請時提出資料、2004 年 10 月承認) 及び JPC-02-320-32 (以下、「32 試験」：効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時提出資料、2005 年 12 月承認)) と比べて血小板数減少の発現率が高く、また、Hb 減少及び好中球数減少を含む有害事象による投与中止率が予想よりも高いことが判明したため³、2004 年 12 月 15 日に被験者登録を中止し、それまでに登録された 50 例により有効性及び安全性を検討することとされた。

無作為化された 50 例 (PEG1.5/R 群 33 例、対照群 17 例) が有効性解析対象集団とされ、このうち対照群の 2 例 (観察開始までに同意撤回された 1 例及び登録後に除外基準抵触が判明し観察開始前に中止となった 1 例) を除く 48 例 (PEG1.5/R 群 33 例、対照群 15 例) が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了後 24 週時の HCV-RNA の持続陰性化 (以下、「SVR」：sustained virologic response) 率⁴は、表 4 のとおりであった。

<表 4 34 試験における SVR 率>

	PEG1.5/R 群 (33 例)	対照群 (17 例)
SVR 率 (例数)	21.2% (7 例)	0.0% (0 例)
[95%信頼区間]	[9.0%, 38.9%]	[0.0%, 19.5%]

安全性について、有害事象は PEG1.5/R 群では 100.0% (33/33 例) に、対照群では 93.3% (14/15 例) に認められた。いずれかの群で 30.0%以上に認められた有害事象を表 5 に、PEG1.5/R 群で 30.0%以上に認められた副作用を表 6 に示した。なお、対照群には治験薬は投与されていない

² 対照群の観察期間は、PEG1.5/R 群の投与期間である 48 週間とされた。なお、C 型代償性肝硬変に適応のある経口肝炎治療薬 (ウルソデオキシコール酸、小柴胡湯等) の投与は可能とされた (瀉血療法は禁止)。また、グリチルリチン・グリシン・システインを含有する製剤は、ALT 100IU/L を超える場合を目安として使用可能とされた。

³ 34 試験終了時の有害事象による投与中止率は 48.5% (16/33 例) であるのに対し、31 試験及び 32 試験では 18.1% (46/254 例) 及び 20.6% (13/63 例) である。

⁴ PEG1.5/R 群で投与開始後 24 週以降に血中 HCV-RNA が陽性と判定され中止した場合は無効例とされた。また、対照群では 48 週時 (中止例では中止時点) に HCV-RNA が陽性の場合は無効例とされた。

ため、副作用とされた事象はない。

<表 5 34 試験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>

	PEG1.5/R 群 (33 例)		対照群 (15 例)			PEG1.5/R 群 (33 例)		対照群 (15 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%	33	93.3%	14	不眠症	48.5%	16	6.7%	1
ヒアルロン酸増加	93.9%	31	86.7%	13	血中ビリルビン増加	45.5%	15	26.7%	4
リンパ球数減少	93.9%	31	66.7%	10	AST 増加	42.4%	14	40.0%	6
発熱	93.9%	31	6.7%	1	悪心	42.4%	14	13.3%	2
白血球数減少	93.9%	31	6.7%	1	脱毛症	42.4%	14	0.0%	0
好中球数減少	90.9%	30	0.0%	0	ALT 増加	39.4%	13	33.3%	5
頭痛	84.8%	28	20.0%	3	γGTP 増加	39.4%	13	13.3%	2
赤血球数減少	84.8%	28	0.0%	0	注射部位紅斑	36.4%	12	0.0%	0
倦怠感	81.8%	27	20.0%	3	血中アマラーゼ増加	33.3%	11	20.0%	3
Hb 減少	81.8%	27	0.0%	0	そう痒症	33.3%	11	0.0%	0
臨床検査異常 ^{a)}	78.8%	26	80.0%	12	鼻咽頭炎	30.3%	10	46.7%	7
ヘマトクリット減少	78.8%	26	0.0%	0	好塩基球数増加	30.3%	10	33.3%	5
血小板数減少	75.8%	25	13.3%	2	好酸球数増加	30.3%	10	26.7%	4
食欲減退	63.6%	21	13.3%	2	発疹	30.3%	10	13.3%	2
抱合ビリルビン増加	60.6%	20	26.7%	4	血中非抱合ビリルビン増加	30.3%	10	6.7%	1
筋肉痛	60.6%	20	6.7%	1	リンパ球数増加	27.3%	9	46.7%	7
関節痛	57.6%	19	13.3%	2	好中球数増加	21.2%	7	46.7%	7
網状赤血球百分率増加	54.5%	18	20.0%	3	単球数増加	15.2%	5	33.3%	5

MedDRA Ver.13.0

a) IV型コラーゲン増加

<表 6 34 試験において PEG1.5/R 群で 30.0%以上に認められた副作用>

	PEG1.5/R 群 (33 例)			PEG1.5/R 群 (33 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	33	関節痛	57.6%	19
リンパ球数減少	93.9%	31	筋肉痛	57.6%	19
発熱	93.9%	31	網状赤血球百分率増加	54.5%	18
白血球数減少	93.9%	31	血中ビリルビン増加	45.5%	15
好中球数減少	90.9%	30	不眠症	45.5%	15
ヒアルロン酸増加	87.9%	29	脱毛症	42.4%	14
頭痛	84.8%	28	AST 増加	36.4%	12
赤血球数減少	81.8%	27	注射部位紅斑	36.4%	12
倦怠感	81.8%	27	悪心	36.4%	12
Hb 減少	78.8%	26	ALT 増加	33.3%	11
ヘマトクリット減少	78.8%	26	γGTP 増加	33.3%	11
血小板数減少	75.8%	25	そう痒症	33.3%	11
臨床検査異常 ^{a)}	66.7%	22	発疹	30.3%	10
食欲減退	60.6%	20	血中非抱合ビリルビン増加	30.3%	10
抱合ビリルビン増加	60.6%	20			

MedDRA Ver.13.0

a) IV型コラーゲン増加

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、PEG1.5/R 群では 21.2% (7/33 例)、対照群では 6.7% (1/15 例) に認められ、このうち 2 例以上に認められたものは、PEG1.5/R 群の「肝の悪性新生物」6.1% (2/33 例) であった。また、PEG1.5/R 群の「パーキンソニズム」、「好中球数減少」及び「血小板数減少」各 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (試験番号 JPC-06-320-35 (以下、「35 試験」)) : 5.3.5.1.2 <20 年 月 ~20 年 月>

20 歳以上 70 歳以下で、表 7 の基準に該当する C 型代償性肝硬変患者 (目標症例数 100 例⁵⁾)

⁵⁾ 「Genotype 1 かつ高ウイルス量」70 例、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外 30 例

を対象に、PEG-IFN α -2b とリバビリン併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 34 施設で実施された。

<表 7 主な組入れ基準>

<ul style="list-style-type: none"> • 血中 HCV-RNA が定性測定 (RT-PCR 法: アンプリコア HCV 又はコパス TaqMan HCV) で陽性 • Child-Pugh 分類 A に該当 • プロトリン時間の延長\leq3.0 秒、直接ビリルビンが基準値範囲内、血清アルブミンが基準値範囲内 • Hb\geq12g/dL、好中球数\geq1,500/mm³、血小板数\geq70,000/mm³ • 肝硬変の診断に関して、以下の i) または ii) のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> i) 登録前に施行された直近の腹腔鏡検査又は肝生検により肝硬変と診断された患者 ii) 「慢性肝炎と肝硬変の判別式^{a)} (以下)」の計算結果が>0 γ-グロブリン* (%) $\times 0.124$ + ヒアルロン酸* (ng/mL) $\times 0.001$ + 性別*$\times (-0.413)$ + 血小板数* (10⁴/mm³) $\times (-0.075)$ - 2.005 *同日採血分の測定結果を用いる *男性=1、女性=2 <p><以下は除外></p> <ul style="list-style-type: none"> • 下記を有する又は既往のある非代償性肝硬変の患者 肝不全、腹水、黄疸、静脈瘤出血、治療を要する食道及び胃静脈瘤、肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎

a) Hepatol Res 18: 252-266, 2000

用法・用量は PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg⁶を週 1 回皮下投与、リバビリン 400~1,000mg をスクリーニング時の体重及び Hb 濃度により、表 8 の用法・用量で 1 日 2 回に分けて経口投与を、48 週間併用することとされた。ただし、PEG-IFN α -2b とリバビリン併用下 (PEG1.0/R 群) で、投与開始後 24 週以降に HCV-RNA 陽性が確認された場合は投与を中止することとされた。また、Hb、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合の PEG-IFN α -2b 及び好中球数又は血小板数の減少が認められた場合のリバビリンは表 3 (34 試験と同様)、Hb 減少が認められた場合のリバビリンは表 9 の減量・中止基準に従い投与量を調節することとされた。

<表 8 リバビリンの初回投与量>

スクリーニング時の体重	スクリーニング時の Hb 14g/dL 以上		スクリーニング時の Hb 12g/dL 以上 14g/dL 未満	
	1 日あたりの投与量	用法	1 日あたりの投与量	用法
40kg < \leq 60kg	600mg	朝食後 200mg 夕食後 400mg	400mg	朝食後 200mg 夕食後 200mg
60kg < \leq 80kg	800mg	朝食後 400mg 夕食後 400mg	600mg	朝食後 200mg 夕食後 400mg
80kg < \leq 100kg	1,000mg	朝食後 400mg 夕食後 600mg	800mg	朝食後 400mg 夕食後 400mg

<表 9 Hb によるリバビリンの減量^{a)}・中止基準>

Hb	スクリーニング時の 体重	スクリーニング時の Hb 14g/dL 以上		スクリーニング時の Hb 12g/dL 以上 14g/dL 未満	
		1 日あたりの投与量	変更後用法	1 日あたりの投与量	変更後用法
8.5g/dL 以上 10g/dL 未満	40kg < \leq 60kg	600mg \rightarrow 400mg	朝食後 200mg 夕食後 200mg	400mg \rightarrow 200mg	朝食後 なし 夕食後 200mg
	60kg < \leq 80kg	800mg \rightarrow 600mg	朝食後 200mg 夕食後 400mg	600mg \rightarrow 400mg	朝食後 200mg 夕食後 200mg
	80kg < \leq 100kg	1,000mg \rightarrow 600mg	朝食後 200mg 夕食後 400mg	800mg \rightarrow 400mg	朝食後 200mg 夕食後 200mg
8.5g/dL 未満		中止			

a) リバビリン減量後は初回投与量への復帰は不可

総投与症例 102 例全例が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、主要評価項目である SVR 率 [95%信頼区間] は、40.2% (41/102 例) [30.6%, 50.4%] であり、95%信頼区間の下限は事前に設定された 10.0%を上回った。

⁶ スクリーニング時の体重により、40kg 超 60kg 以下は 50 μ g/回、60kg 超 80kg 以下は 70 μ g/回、80kg 超 100kg 以下は 90 μ g/回とされた

安全性について、有害事象及び副作用は全例に認められた。30.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 10 及び表 11 に示した。

<表 10 35 試験において PEG1.0/R 群で 30.0%以上に認められた有害事象>

	発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	102	脱毛症	46.1%	47
発熱	94.1%	96	不眠症	44.1%	45
白血球数減少	92.2%	94	注射部位紅斑	42.2%	43
Hb 減少	89.2%	91	発疹	39.2%	40
倦怠感	88.2%	90	悪心	36.3%	37
リンパ球数減少	87.3%	89	鼻咽頭炎	35.3%	36
好中球数減少	85.3%	87	体重減少	35.3%	36
赤血球数減少	84.3%	86	そう痒症	33.3%	34
頭痛	81.4%	83	背部痛	32.4%	33
ヘマトクリット減少	80.4%	82	血中アマラーゼ増加	32.4%	33
血小板数減少	63.7%	65	リパーゼ増加	32.4%	33
食欲減退	59.8%	61	リンパ球数増加	31.4%	32
筋肉痛	54.9%	56	血中トリグリセリド増加	31.4%	32
関節痛	54.9%	56	AST 増加	30.4%	31
網状赤血球百分率増加	54.9%	56	血中非抱合ビリルビン増加	30.4%	31
ヒアルロン酸増加	51.0%	52			

MedDRA Ver.13.0

<表 11 35 試験において PEG1.0/R 群で 30.0%以上に認められた副作用>

	発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	102	網状赤血球百分率増加	54.9%	56
発熱	93.1%	95	筋肉痛	52.9%	54
白血球数減少	91.2%	93	関節痛	52.9%	54
Hb 減少	89.2%	91	ヒアルロン酸増加	48.0%	49
倦怠感	88.2%	90	脱毛症	46.1%	47
リンパ球数減少	87.3%	89	注射部位紅斑	42.2%	43
好中球数減少	85.3%	87	発疹	39.2%	40
赤血球数減少	84.3%	86	不眠症	37.3%	38
頭痛	80.4%	82	体重減少	35.3%	36
ヘマトクリット減少	80.4%	82	悪心	34.3%	35
血小板数減少	63.7%	65	リンパ球数増加	31.4%	32
食欲減退	59.8%	61	そう痒症	30.4%	31

MedDRA Ver.13.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 13.7% (14/102 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は「肝の悪性新生物」3.9% (4/102 例) 及び「白内障」2.0% (2/102 例) であった。また、重篤な有害事象のうち「肺炎」、「肝の悪性新生物」、「脳梗塞」、「倦怠感」、「くも膜下出血」、「感染性滑液包炎」、「複視」、「リンパ腫」の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) C 型代償性肝硬変に対する PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法の位置付けについて

申請者は、C 型代償性肝硬変に対する PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法（以下、「本併用療法」）の位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本併用療法は、欧米では、C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎患者を対象とした本併用療法と IFN α -2b/リバビリンの併用療法との比較試験（C/I98-580 試験、初回承認申請時提出資料）成績に基づき C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎を適応症として承認されており、C 型

代償性肝硬変を含むC型慢性肝炎に対する標準療法となっている。一方、本邦では、本併用療法は、C型慢性肝炎のうち高ウイルス量例及びIFN治療無効又は再燃例に対する標準療法となっている（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事業「厚生労働省研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドライン〈2011年3月改訂〉」（以下、「ガイドライン」））。本邦での本併用療法のC型代償性肝硬変に対する開発当時には、C型代償性肝硬変に対し適応を有するIFN製剤はなかったが、2006年4月にIFN β 製剤が、2008年10月にIFN α 製剤が、それぞれ単独療法で「Genotype 1かつ高ウイルス量」の患者を除くC型代償性肝硬変に対する適応を取得した。しかし、これらの薬剤は国内のC型慢性肝疾患の大部分を占める難治性の「Genotype 1かつ高ウイルス量」の患者に対する適応を有しておらず、また適応対象である「Genotype 1かつ高ウイルス量」以外のC型代償性肝硬変患者に対しても十分なSVR率は得られていないことから、C型代償性肝硬変に対する新たな抗ウイルス療法の必要性は高いと考えた。

今般の35試験の成績から、本併用療法について、「Genotype 1かつ高ウイルス量」の患者を含む総てのC型代償性肝硬変患者に対する標準的な抗ウイルス療法と位置付けることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

35 試験における本併用療法の有効性及び安全性に係る成績を踏まえると、本併用療法はPEG-IFN α -2a とリバビリンの併用療法（2011年7月にC型代償性肝硬変に対する適応を取得）と同様の位置付けで用いられることが予想される。

なお、非代償性肝硬変については、34 試験及び 35 試験では対象から除外されていたこと、肝不全状態を呈する非代償期におけるウイルス排除の治療意義は明確になっていないこと、本併用療法による安全性上の懸念も大きいこと、海外においても本併用療法の適応に含まれていないことから、本併用療法の治療対象とすべきではないと考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の1)～3)より、C型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性は期待できると考えるが、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

機構は、以下の①、②の検討の結果、35 試験は非盲検非対照デザインで実施されたものの、本併用療法の有効性を評価することは可能と考える。

① 主要評価項目をSVR率とすることについて

機構は、以下のように考える。

C型慢性肝炎と比べて肝線維化の進行したC型代償性肝硬変においては、線維化進展の抑制、非代償期への移行の回避、肝細胞癌の発症抑制が治療目的となると考える。C型慢性肝炎ではSVRが治療効果の指標とされているが、C型代償性肝硬変においてSVRが非代償性肝硬変への進展あるいは発癌の抑制の代替指標となり得るかについて、明確な根拠は示されていない。しかし、SVRは肝炎の原因であるHCVの排除の指標であること、HCVの排除が非代償性肝硬変や肝細胞癌への進展リスク減少に関連しておりSVRは治療目標となるとされていること（J Hepatol 42: S65-S74, 2005）、現時点では肝硬変の患者においてもSVRは現実的な代替指標とされており（Hepatology 36: S185-S194, 2002）、C型慢性肝疾患における

抗ウイルス療法の有効性評価指標として用いられてきていることから、SVR を指標として本併用療法の有効性を評価することは妥当と考える。

② 比較対照について

申請者は、35 試験で対照群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。

C 型代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法については、35 試験立案時の 20 年 月には IFN β 製剤が承認されていたが、その適応は「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に限られていた。35 試験は総ての Genotype 及びウイルス量の C 型代償性肝硬変患者を対象としており、C 型慢性肝疾患の大部分を占める「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者も組み入れることから、IFN β 製剤を実薬対照として設定することは適切ではないと考えた。また、C 型慢性肝疾患では HCV が自然に体内から排除されることはほとんどなく（J Hepatol 31:394-399, 1999）、先に実施した C 型代償性肝硬変患者を対象とした 34 試験でも、抗ウイルス療法を禁止した対照群のうち 48 週間の経過観察が完了した 10 例に HCV-RNA の陰性化は認められていなかったこと、35 試験の有効性の主要評価項目は SVR であり客観性は十分保たれていると考えられることから、35 試験ではヒストリカルコントロールに対する優越性を示すことで本併用療法の有効性を示すことができると考え、対照群を設定しないこととした。

機構は、以下のように考える。

35 試験について、本来は対照群を設定して実施すべきであったと考える。しかし、試験立案時には本邦で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を含む C 型代償性肝硬変に対し適応を有する抗ウイルス療法は存在せず、実薬を用いた対照群を設定するのが困難であったことは理解できる。また、HCV-RNA が自然経過で陰性化する可能性は非常に低く、実際に 34 試験の対照群においても HCV-RNA が陰性化した症例は認められなかったことから、35 試験において再度抗ウイルス療法を禁止した対照群を設定して臨床試験を実施することは倫理的な面から困難であったと推測される。HCV-RNA 量は客観的な指標であることも考慮すると、35 試験において、34 試験での対照群の成績も参考として、一定以上の SVR 率達成を有効性評価の閾値として設定したことは受け入れ可能と考える。

2) 主要評価項目の結果について

35 試験及び 34 試験における SVR 率を表 12 に示した。35 試験における SVR 率 [95%信頼区間] は、40.2% (41/102 例) [30.6%, 50.4%] であり、95%信頼区間の下限が事前に設定された 10.0%を上回った。

<表 12 35 試験及び 34 試験における SVR 率>

	35 試験		参考：34 試験
	PEG1.0/R 群 (102 例)	PEG1.5/R 群 (33 例)	対照群 (17 例)
SVR 率 (例数)	40.2% (41 例)	21.2% (7 例)	0.0% (0 例)
[95%信頼区間]	[30.6%, 50.4%]	[9.0%, 38.9%]	[0.0%, 19.5%]

なお、申請者は、ヒストリカルコントロールとして、達成すべき SVR 率の閾値を 10.0% と設定していたが、その根拠及びその臨床的意義について、C 型慢性肝炎患者の自然治癒率

が非常に低く、C 型代償性肝硬変は難治性であるとの報告（Gastroenterology117: 408-413, 1999）、及び肝臓専門医の見解を参考に設定したと説明している。

機構は、以下のように考える。

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本邦での試験成績が非常に限られていることから、適切な閾値の設定が困難であり、特に「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者に対する試験成績は 35 試験の立案時には得られておらず、自然治癒率等を参考にしたことは理解できる。しかし、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する SVR 率は既承認 IFN 製剤単独療法においても 30%前後の値が得られている（IFN α 製剤⁷で 33.9%〈21/62 例〉、IFN β 製剤⁸で 31.9% 〈29/91 例〉）ことを踏まえると、本併用療法はさらにリバビリンを併用するものであり、少なくともこれらの患者に対しては IFN 単独療法より高い有効性を示す必要があり、自然治癒率のみを考慮して全体の閾値を設定したことは必ずしも適切とは言えないと考える。

しかし、結果的に、難治とされる「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者が約 7 割組み入れられた 35 試験において、SVR 率 [95%信頼区間] は 40.2% [30.6%, 50.4%]、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の部分集団における SVR 率は 78.8%（26/33 例）と、事前に設定した閾値を上回ったことに加え既存の IFN α 製剤及び IFN β 製剤の SVR 率よりも高い傾向にあったことから、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性は期待できると考える。

3) 患者背景による有効性について

35試験のGenotype、ウイルス量及びIFN製剤による治療歴別のSVR率を表13に示した。

「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の部分集団におけるSVR率は21.7%（15/69例）、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の部分集団におけるSVR率は78.8%（26/33例）であった。

<表 13 35 試験における部分集団毎の SVR 率>

		35 試験 (102 例)	
		SVR 率	例数
Genotype	Genotype 1	26.0%	19/73 例
	低ウイルス量	100.0%	4/4 例
	高ウイルス量	21.7%	15/69 例
	Genotype 2	75.0%	21/28 例
	低ウイルス量	100.0%	8/8 例
	高ウイルス量	65.0%	13/20 例
	その他 (不明を含む)	100%	1/1 例
IFN 製剤 治療歴	無	39.7%	27/68 例
	Genotype 1 かつ高ウイルス量	19.1%	9/47 例
	「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外	85.7%	18/21 例
	有	41.2%	14/34 例
	Genotype 1 かつ高ウイルス量	27.3%	6/22 例
	「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外	66.7%	8/12 例

低ウイルス量：100KIU/mL 未満、高ウイルス量：100KIU/mL 以上（アンプリコアモニター法により測定した値）

⁷ 添付文書より、300 万国単位 23 週群、300 万国単位 46 週群、600 万国単位 23 週群を併合して算出（IFN 治療歴問わず）

⁸ 添付文書より、20 週間以上投与した例について算出（IFN 治療歴問わず）

Genotype、ウイルス量及び IFN 製剤による治療歴別の部分集団解析については、いずれの部分集団においても SVR に至った症例は認められたものの、症例数が少ない集団もあり十分な検討は困難であった。なお、一般的に難治とされる「Genotype 1 高ウイルス量」の患者ではそれ以外の患者と比較して IFN 製剤の治療歴によらず SVR 率が低い傾向が認められた。

(3) 安全性について

機構は、以下の 1) ~4) について検討した結果、血球系の減少の発現頻度が高く注意が必要と考えるが、発現した有害事象は C 型慢性肝炎患者において既知の事象であり、十分な注意喚起と適切な用量調節を行うことで、C 型代償性肝硬変患者に対する本併用療法の安全性は許容可能と考える。ただし、製造販売後調査等において有害事象の発現状況を確認し、情報提供及び更なる注意喚起の必要性について検討する必要があると考える。C 型代償性肝硬変に対する本併用療法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) C 型代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

34 試験 (PEG1.5/R 群) 又は 35 試験 (PEG1.0/R 群) において投与期間中に 30.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況を表 14 (投与 8 週まで) 及び表 15 (投与 48 週まで) に示した。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、投与期間が長くなるにつれて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 14 34 試験又は 35 試験において投与期間中に 30.0%以上に発現した有害事象の
時期別発現状況 (投与 8 週まで) >

有害事象	34 試験 PEG1.5/R 群				35 試験 PEG1.0/R 群			
	～2 週 (33 例)	3～4 週 (30 例)	5～6 週 (28 例)	7～8 週 (27 例)	～2 週 (102 例)	3～4 週 (101 例)	5～6 週 (101 例)	7～8 週 (101 例)
全体	100.0% (33 例)	96.7% (29 例)	78.6% (22 例)	59.3% (16 例)	100.0% (102 例)	95.0% (96 例)	90.1% (91 例)	76.2% (77 例)
発熱	93.9% (31 例)	3.3% (1 例)	3.6% (1 例)	0.0% (0 例)	89.2% (91 例)	2.0% (2 例)	5.0% (5 例)	3.0% (3 例)
倦怠感	69.7% (23 例)	6.7% (2 例)	7.1% (2 例)	3.7% (1 例)	75.5% (77 例)	7.9% (8 例)	4.0% (4 例)	2.0% (2 例)
頭痛	78.8% (26 例)	6.7% (2 例)	3.6% (1 例)	0.0% (0 例)	67.6% (69 例)	5.9% (6 例)	2.0% (2 例)	2.0% (2 例)
好中球数減少	57.6% (19 例)	16.7% (5 例)	3.6% (1 例)	7.4% (2 例)	48.0% (49 例)	17.8% (18 例)	12.9% (13 例)	4.0% (4 例)
関節痛	51.5% (17 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	43.1% (44 例)	2.0% (2 例)	2.0% (2 例)	2.0% (2 例)
筋肉痛	54.5% (18 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	42.2% (43 例)	6.9% (7 例)	1.0% (1 例)	0.0% (0 例)
血小板数減少	57.6% (19 例)	6.7% (2 例)	7.1% (2 例)	0.0% (0 例)	39.2% (40 例)	4.0% (4 例)	5.0% (5 例)	0.0% (0 例)
食欲減退	48.5% (16 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	37.3% (38 例)	11.9% (12 例)	2.0% (2 例)	4.0% (4 例)
白血球数減少	36.4% (12 例)	23.3% (7 例)	14.3% (4 例)	3.7% (1 例)	33.3% (34 例)	26.7% (27 例)	9.9% (10 例)	11.9% (12 例)
注射部位紅斑	21.2% (7 例)	10.0% (3 例)	0.0% (0 例)	11.1% (3 例)	29.4% (30 例)	4.0% (4 例)	5.9% (6 例)	1.0% (1 例)
不眠症	36.4% (12 例)	0.0% (0 例)	3.6% (1 例)	0.0% (0 例)	28.4% (29 例)	5.0% (5 例)	5.0% (5 例)	0.0% (0 例)
リンパ球数増加	24.2% (8 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	26.5% (27 例)	3.0% (3 例)	3.0% (3 例)	1.0% (1 例)
悪心	27.3% (9 例)	10.0% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	21.6% (22 例)	8.9% (9 例)	2.0% (2 例)	1.0% (1 例)
リンパ球数減少	33.3% (11 例)	30.0% (9 例)	17.9% (5 例)	3.7% (1 例)	16.7% (17 例)	24.8% (25 例)	15.8% (16 例)	19.8% (20 例)
発疹	3.0% (1 例)	0.0% (0 例)	3.6% (1 例)	7.4% (2 例)	15.7% (16 例)	4.0% (4 例)	3.0% (3 例)	4.0% (4 例)
そう痒症	6.1% (2 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	3.7% (1 例)	14.7% (15 例)	3.0% (3 例)	0.0% (0 例)	4.0% (4 例)
ヒアルロン酸増加	69.7% (23 例)	16.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.7% (13 例)	19.8% (20 例)	6.9% (7 例)	6.9% (7 例)
血中ビリルビン増加	18.2% (6 例)	26.7% (8 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	9.8% (10 例)	6.9% (7 例)	1.0% (1 例)	1.0% (1 例)
網状赤血球百分率増加	0.0% (0 例)	26.7% (8 例)	7.1% (2 例)	7.4% (2 例)	6.9% (7 例)	28.7% (29 例)	11.9% (12 例)	3.0% (3 例)
脱毛症	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	3.7% (1 例)	3.9% (4 例)	3.0% (3 例)	0.0% (0 例)	3.0% (3 例)
抱合ビリルビン増加	30.3% (10 例)	23.3% (7 例)	3.6% (1 例)	3.7% (1 例)	3.9% (4 例)	2.0% (2 例)	1.0% (1 例)	0.0% (0 例)
γGTP 増加	9.1% (3 例)	3.3% (1 例)	7.1% (2 例)	7.4% (2 例)	2.9% (3 例)	0.0% (0 例)	1.0% (1 例)	2.0% (2 例)
Hb 減少	3.0% (1 例)	50.0% (15 例)	10.7% (3 例)	0.0% (0 例)	2.9% (3 例)	39.6% (40 例)	23.8% (24 例)	9.9% (10 例)
鼻咽頭炎	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	3.7% (1 例)	2.0% (2 例)	1.0% (1 例)	5.0% (5 例)	3.0% (3 例)
ヘマトクリット減少	6.1% (2 例)	46.7% (14 例)	7.1% (2 例)	7.4% (2 例)	1.0% (1 例)	33.7% (34 例)	17.8% (18 例)	10.9% (11 例)
赤血球数減少	6.1% (2 例)	43.3% (13 例)	10.7% (3 例)	3.7% (1 例)	1.0% (1 例)	37.6% (38 例)	23.8% (24 例)	8.9% (9 例)
体重減少	3.0% (1 例)	0.0% (0 例)	3.6% (1 例)	0.0% (0 例)	1.0% (1 例)	3.0% (3 例)	2.0% (2 例)	0.0% (0 例)
臨床検査異常 ^{a)}	9.1% (3 例)	23.3% (7 例)	3.6% (1 例)	3.7% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

a) IV型コラーゲン増加

<表 15 34 試験又は 35 試験において投与期間中に 30.0%以上に発現した有害事象の
時期別発現状況（投与 48 週まで）>

有害事象	34 試験 PEG1.5/R 群				35 試験 PEG1.0/R 群			
	～12 週 (33 例)	13～24 週 (26 例)	25～36 週 (24 例)	37～48 週 (16 例)	～12 週 (102 例)	13～24 週 (100 例)	25～36 週 (95 例)	37～48 週 (55 例)
全体	100.0% (33 例)	88.5% (23 例)	95.8% (23 例)	37.5% (6 例)	100.0% (102 例)	96.0% (96 例)	76.8% (73 例)	80.0% (44 例)
発熱	93.9% (31 例)	0.0% (0 例)	12.5% (3 例)	0.0% (0 例)	90.2% (92 例)	8.0% (8 例)	3.2% (3 例)	1.8% (1 例)
倦怠感	81.8% (27 例)	3.8% (1 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	84.3% (86 例)	3.0% (3 例)	4.2% (4 例)	1.8% (1 例)
Hb 減少	69.7% (23 例)	7.7% (2 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	81.4% (83 例)	6.0% (6 例)	2.1% (2 例)	3.6% (2 例)
好中球数減少	81.8% (27 例)	3.8% (1 例)	8.3% (2 例)	0.0% (0 例)	80.4% (82 例)	4.0% (4 例)	9.5% (9 例)	7.3% (4 例)
白血球数減少	78.8% (26 例)	11.5% (3 例)	8.3% (2 例)	0.0% (0 例)	80.4% (82 例)	10.0% (10 例)	5.3% (5 例)	7.3% (4 例)
赤血球数減少	72.7% (24 例)	7.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	76.5% (78 例)	5.0% (5 例)	3.2% (3 例)	1.8% (1 例)
頭痛	84.8% (28 例)	11.5% (3 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	75.5% (77 例)	8.0% (8 例)	6.3% (6 例)	9.1% (5 例)
リンパ球数減少	81.8% (27 例)	11.5% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	75.5% (77 例)	10.0% (10 例)	2.1% (2 例)	9.1% (5 例)
ヘマトクリット 減少	69.7% (23 例)	7.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	67.6% (69 例)	8.0% (8 例)	5.3% (5 例)	5.5% (3 例)
食欲減退	57.6% (19 例)	3.8% (1 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	56.9% (58 例)	7.0% (7 例)	4.2% (4 例)	7.3% (4 例)
血小板数減少	69.7% (23 例)	3.8% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	52.0% (53 例)	11.0% (11 例)	3.2% (3 例)	5.5% (3 例)
網状赤血球 百分率増加	39.4% (13 例)	3.8% (1 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	51.0% (52 例)	2.0% (2 例)	2.1% (2 例)	7.3% (4 例)
筋肉痛	54.5% (18 例)	7.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	50.0% (51 例)	8.0% (8 例)	5.3% (5 例)	1.8% (1 例)
関節痛	51.5% (17 例)	7.7% (2 例)	8.3% (2 例)	0.0% (0 例)	47.1% (48 例)	7.0% (7 例)	2.1% (2 例)	0.0% (0 例)
ヒアルロン酸増加	84.8% (28 例)	3.8% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	46.1% (47 例)	4.0% (4 例)	2.1% (2 例)	5.5% (3 例)
注射部位紅斑	36.4% (12 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	40.2% (41 例)	1.0% (1 例)	1.1% (1 例)	0.0% (0 例)
不眠症	39.4% (13 例)	7.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	38.2% (39 例)	4.0% (4 例)	3.2% (3 例)	0.0% (0 例)
悪心	36.4% (12 例)	3.8% (1 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	32.4% (33 例)	5.0% (5 例)	3.2% (3 例)	5.5% (3 例)
リンパ球数増加	24.2% (8 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	30.4% (31 例)	1.0% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
発疹	15.2% (5 例)	11.5% (3 例)	16.7% (4 例)	0.0% (0 例)	27.5% (28 例)	5.0% (5 例)	8.4% (8 例)	7.3% (4 例)
そう痒症	24.2% (8 例)	7.7% (2 例)	4.2% (1 例)	6.3% (1 例)	22.5% (23 例)	7.0% (7 例)	4.2% (4 例)	3.6% (2 例)
血中ビリルビン 増加	42.4% (14 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	17.6% (18 例)	1.0% (1 例)	1.1% (1 例)	0.0% (0 例)
鼻咽頭炎	6.1% (2 例)	3.8% (1 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	16.7% (17 例)	12.0% (12 例)	4.2% (4 例)	7.3% (4 例)
脱毛症	12.1% (4 例)	30.8% (8 例)	4.2% (1 例)	0.0% (0 例)	11.8% (12 例)	28.0% (28 例)	5.3% (5 例)	0.0% (0 例)
体重減少	6.1% (2 例)	11.5% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	11.8% (12 例)	7.0% (7 例)	14.7% (14 例)	1.8% (1 例)
抱合ビリルビン 増加	57.6% (19 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	6.9% (7 例)	1.0% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
γGTP 増加	30.3% (10 例)	3.8% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	5.9% (6 例)	8.0% (8 例)	1.1% (1 例)	7.3% (4 例)
臨床検査異常 ^{a)}	42.4% (14 例)	11.5% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

a) IV型コラーゲン増加

死亡例は、34 試験及び 35 試験のいずれにおいても認められなかった。認められた重篤な有害事象は表 16 のとおりであり、原疾患である肝硬変の影響が考えられる「肝の悪性新生物」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。

<表 16 34 試験及び 35 試験における重篤な有害事象>

	投与群	事象名
34 試験	対照群 ^{a)}	肝の悪性新生物 1 例
	PEG1.5/R 群	肝の悪性新生物 2 例、好中球減少症、高血糖、パーキンソニズム、食道静脈瘤 血小板数減少各 1 例
35 試験	PEG1.0/R 群	肝の悪性新生物 4 例、白内障 2 例、リンパ腫、脳梗塞、くも膜下出血 心房細動、食道静脈瘤、倦怠感、皮膚裂傷、肺炎、感染性滑液包炎、複視各 1 例

a) 対照群のみ 48 週間（その他の群は投与期間 48 週間＋経過観察期間 24 週間）の集計

2) C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験との比較

C 型代償性肝硬変患者を対象とした 34 試験 (PEG1.5/R 群) 及び 35 試験 (PEG1.0/R 群) と、C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験 (31 試験⁹及び 32 試験¹⁰の本併用療法群の併合成績) で認められた有害事象を比較した (表 17)。34 試験、35 試験又は C 型慢性肝炎患者対象臨床試験のいずれかで 30.0%以上に認められ、かつ、C 型慢性肝炎患者に比べ 34 試験又は 35 試験で発現率が 10.0%以上高かった有害事象は、「血小板数減少」、「体重減少」、「AST 増加」、「ALT 増加」、「 γ GTP 増加」、「血中ビリルビン増加」及び「抱合ビリルビン増加」であったが、いずれも C 型慢性肝炎に対する本併用療法で既知の事象であった。重症度については、重篤な事象は 34 試験の「血小板数減少」1 例のみで、程度が高度と判定されたものは、34 試験では「血小板数減少」2 例及び「体重減少」1 例、35 試験では「血小板数減少」11 例、「AST 増加」1 例及び「ALT 増加」2 例であった。「血小板数減少」については C 型慢性肝炎患者と比べ 34 試験で約 30%、35 試験においても約 20%高い発現率を示したが、C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者併合に比べベースラインの血小板数が低いこと (血小板数の平均値 \pm 標準偏差〈万/mm³〉、35 試験：10.67 \pm 3.03、34 試験：11.31 \pm 2.43、C 型慢性肝炎患者：17.33 \pm 4.74) が一因として考えられる。

⁹ 31 試験は、「Genotype1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象に、本併用療法 (PEG-IFN α -2b は 1.5 μ g/kg/週) が 48 週間投与された

¹⁰ 32 試験は、「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者を対象に、本併用療法 (PEG-IFN α -2b は 1.5 μ g/kg/週) が 24 週間投与された

<表 17 34 試験、35 試験又は C 型慢性肝炎患者のいずれかで 30.0%以上に認められた有害事象>

	C 型代償性肝硬変患者		C 型慢性肝炎患者 (317 例) ^{a)}
	35 試験 PEG1.0/R 群 (102 例)	34 試験 PRG1.5/R 群 (33 例)	
全体	100.0% (102 例)	100.0% (33 例)	100.0% (317 例)
発熱	94.1% (96 例)	93.9% (31 例)	95.9% (304 例)
白血球数減少	92.2% (94 例)	93.9% (31 例)	95.6% (303 例)
Hb 減少	89.2% (91 例)	81.8% (27 例)	84.9% (269 例)
倦怠感	88.2% (90 例)	81.8% (27 例)	94.6% (300 例)
リンパ球数減少	87.3% (89 例)	93.9% (31 例)	97.2% (308 例)
好中球数減少	85.3% (87 例)	90.9% (30 例)	86.8% (275 例)
赤血球数減少	84.3% (86 例)	84.8% (28 例)	79.2% (251 例)
頭痛	81.4% (83 例)	84.8% (28 例)	89.9% (285 例)
ヘマトクリット減少	80.4% (82 例)	78.8% (26 例)	78.2% (248 例)
血小板数減少	63.7% (65 例)	75.8% (25 例)	44.8% (142 例)
食欲減退	59.8% (61 例)	63.6% (21 例)	81.7% (259 例)
筋肉痛	54.9% (56 例)	60.6% (20 例)	70.7% (224 例)
関節痛	54.9% (56 例)	57.6% (19 例)	76.0% (241 例)
網状赤血球百分率増加	54.9% (56 例)	54.5% (18 例)	70.0% (222 例)
ヒアルロン酸増加	51.0% (52 例)	93.9% (31 例)	-
脱毛症	46.1% (47 例)	42.4% (14 例)	69.1% (219 例)
不眠症	44.1% (45 例)	48.5% (16 例)	66.2% (210 例)
注射部位紅斑	42.2% (43 例)	36.4% (12 例)	38.5% (122 例)
発疹	39.2% (40 例)	30.3% (10 例)	52.7% (167 例)
悪心	36.3% (37 例)	42.4% (14 例)	53.9% (171 例)
鼻咽頭炎	35.3% (36 例)	30.3% (10 例)	28.7% (91 例)
体重減少	35.3% (36 例)	18.2% (6 例)	20.5% (65 例)
そう痒症	33.3% (34 例)	33.3% (11 例)	51.4% (163 例)
背部痛	32.4% (33 例)	27.3% (9 例)	37.5% (119 例)
血中アミラーゼ増加	32.4% (33 例)	33.3% (11 例)	-
リパーゼ増加	32.4% (33 例)	27.3% (9 例)	-
リンパ球数増加	31.4% (32 例)	27.3% (9 例)	35.3% (112 例)
血中トリグリセリド増加	31.4% (32 例)	24.2% (8 例)	-
AST 増加	30.4% (31 例)	42.4% (14 例)	20.2% (64 例)
血中非抱合ビリルビン増加	30.4% (31 例)	30.3% (10 例)	25.6% (81 例)
γGTP 増加	26.5% (27 例)	39.4% (13 例)	17.0% (54 例)
ALT 増加	25.5% (26 例)	39.4% (13 例)	17.7% (56 例)
浮動性めまい	20.6% (21 例)	18.2% (6 例)	38.2% (121 例)
下痢	19.6% (20 例)	27.3% (9 例)	32.8% (104 例)
好酸球数増加	18.6% (19 例)	30.3% (10 例)	22.7% (72 例)
血中ビリルビン増加	17.6% (18 例)	45.5% (15 例)	33.8% (107 例)
好塩基球数増加	16.7% (17 例)	30.3% (10 例)	28.4% (90 例)
腹痛	11.8% (12 例)	9.1% (3 例)	44.2% (140 例)
抱合ビリルビン増加	7.8% (8 例)	60.6% (20 例)	40.4% (128 例)
悪寒	5.9% (6 例)	15.2% (5 例)	33.1% (105 例)
臨床検査異常 ^{b)}	0.0% (0 例)	78.8% (26 例)	-

- : 31 試験及び 32 試験 (C 型慢性肝炎患者) では未実施の検査項目

a) 31 試験及び 32 試験の併合

b) IV 型コラーゲン増加

3) 有害事象による減量、休薬又は投与中止例について

本併用療法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表 18 に示した。減量、休薬、中止のいずれも実施されることなく投与を完了したのは、35 試験 (PEG1.0/R 群) では 28.4% (29/102 例) であった。また、血球系の減少により減量又は投与中止となった患者の割合を表 19 に示した。

＜表 18 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＞

対応	薬剤 ^{a)}	35 試験 PEG1.0/R 群 (102 例)		34 試験 PRG1.5/R 群 (33 例)	
		発現率	例数	発現率	例数
減量のみ ^{b)}	PEG-IFN α -2b	16.7%	17	15.2%	5
	リバビリン	19.6%	20	12.1%	4
	PEG-IFN α -2b とリバビリン両剤	11.8%	12	9.1%	3
休薬のみ ^{c)}	PEG-IFN α -2b	0.0%	0	0.0%	0
	リバビリン	1.0%	1	0.0%	0
	PEG-IFN α -2b とリバビリン両剤	2.0%	2	0.0%	0
減量及び休薬 ^{d)}	PEG-IFN α -2b	0.0%	0	0.0%	0
	リバビリン	0.0%	0	0.0%	0
	PEG-IFN α -2b とリバビリン両剤	5.9%	6	3.0%	1
投与中止 ^{e)}	PEG-IFN α -2b とリバビリン両剤	14.7%	15	48.5%	16
減量、休薬、中止のいずれかあり		71.6%	73	87.9%	29
減量、休薬、中止なし		28.4%	29	12.1%	4

- a) どちらかの薬剤のみ減量又は休薬した場合、各薬剤で1例として集計
b) 減量のみが行われた患者
c) 休薬のみが行われた患者
d) 投与中止は経験せず、減量及び休薬のいずれも経験した患者
e) 減量又は休薬後に投与中止した患者は投与中止のみで集計

＜表 19 血球系の減少により減量又は投与中止となった患者の割合＞

薬剤	対応	理由 ^{a)}	35 試験 PEG1.0/R 群 (102 例)		34 試験 PRG1.5/R 群 (33 例)	
			発現率	例数	発現率	例数
PEG-IFN α -2b	減量	好中球数減少	16.7%	17	21.2%	7
		血小板数減少	4.9%	5	6.1%	2
リバビリン	減量	Hb 減少	24.5%	25	21.2%	7
PEG-IFN α -2b と リバビリン両剤	減量 ^{b)}	好中球数減少及び Hb 減少	12.7%	13	0.0%	0
		血小板数減少及び Hb 減少	4.9%	5	3.0%	1
	投与中止 ^{c)}	好中球数減少	2.0%	2	15.2%	5
		血小板数減少	0.0%	0	3.0%	1
		Hb 減少	4.9%	5	12.1%	4

- a) 2 つ以上の事象を発現した症例については、各事象において 1 例として集計
b) PEG-IFN α -2b 及びリバビリンともに減量が行われた症例
c) 減量の履歴に関わらず投与中止した症例

機構は、以下のように考える。

有害事象により減量、休薬となった患者の割合は 35 試験 (PEG1.0/R 群) の 68.6% (70/102 例) に対し C 型慢性肝炎患者では 56.8% (180/317 例)、有害事象により中止となった患者の割合は 35 試験 (PEG1.0/R 群) の 14.7% (15/102 例) に対し C 型慢性肝炎患者では 18.6% (59/317 例) であり、その主な理由は「好中球数減少」、「血小板数減少」及び「Hb 減少」であった。35 試験 (PEG1.0/R 群) において減量、休薬となった患者の割合は C 型慢性肝炎患者に比べやや高いものの、血球系の減少は C 型慢性肝炎において既知の事象であり、C 型代償性肝硬変患者においても血球系の推移を慎重に確認し、適切に用量調節を実施することで、本併用療法の安全性は許容可能と考える。

4) 海外臨床試験の安全性情報

34 試験及び 35 試験では、24 週時点で HCV-RNA 陰性化が得られていない患者はその時点で投与中止とされたこともあり、治験薬投与を受けた患者のうち 48 週間の投与期間を完了した患者は、34 試験 (PEG1.5/R 群) で 36.4% (12/33 例)、35 試験 (PEG1.0/R 群) で 50.0% (51/102 例) であった。機構は、48 週間投与された患者は比較的限られていたことから、C 型代償性肝硬変

患者に対する本併用療法の安全性について、海外臨床試験成績等も参考に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

34試験及び35試験以外のC型代償性肝硬変患者に対する本併用療法の安全性データとしては、海外第Ⅲ相試験（P02370試験（参考資料））における肝線維化の進行した患者（METAVIR線維化スコアF4）における成績がある。P02370試験は、METAVIR線維化スコアF2、F3又はF4で、IFN α +リバビリン併用療法無効のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者を対象に、本併用療法¹¹を48週間行う多施設共同非盲検試験である。C型代償性肝硬変（線維化スコアF4）に該当する患者は974例が組み入れられ、367例が48週間の治験薬投与期間を完了した。20.0%以上に発現した有害事象¹²は、「頭痛」41.4%（403/974例）、「発熱」38.7%（377/974例）、「疲労」33.9%（330/974例）、「筋肉痛」31.4%（306/974例）、「悪心」28.5%（278/974例）、「悪寒」24.9%（243/974例）、「好中球減少症」23.1%（225/974例）、「不眠症」22.7%（221/974例）、「インフルエンザ様疾患」20.6%（201/974例）及び「無力症」20.2%（197/974例）で、これらの事象の発現率はP02370試験全体での有害事象の発現率と大きな差は無かった。血球系の有害事象発現率はF2及びF3に比べF4の患者で高い傾向が認められ、特に、「血小板減少症」の発現率及び「血小板減少症」により減量・休薬となった患者の割合は、それぞれ、F2で2.6%（17/658例）及び0.5%（3/658例）、F3で5.5%（37/676例）及び1.2%（8/676例）、F4で12.3%（120/974例）及び4.4%（43/974例）であった。しかし、有害事象により投与中止となった患者の割合は、F2で6.2%（41/658例）、F3で7.4%（50/676例）、F4で7.5%（73/974例）であり、肝線維化進展例に対し本併用療法を実施する場合にも、減量・投与中止基準に従った用量調節を行うことにより、十分な安全性が得られると考えられる。

機構は、P02370試験の肝線維化別の安全性成績は参考になると考える。しかし、本邦のC型代償性肝硬変患者は海外に比べて年齢が高く、実際に臨床試験に組み入れられた患者の年齢（平均値±標準偏差）は、35試験では58.6±8.1歳であるのに対し、P02370試験（線維化スコアF4の患者）では50.5±7.6歳であること、35試験では対象患者の年齢の上限は70歳とされていたが医療現場においてはさらに高齢の患者に対する使用も想定されること、申請者が肝線維化スコアF4で発現率が高いと説明している「血小板数減少」の発現率及び「血小板数減少」により減量・休薬に至った患者の割合は35試験の方がP02370試験に比べて高いこと（それぞれ、35試験：63.7%、P02370試験〈肝線維化スコアF4〉：12.3%及び35試験：10.8%、P02370試験〈肝線維化スコアF4〉：4.4%）等から、本邦のC型代償性肝硬変患者に対する本併用療法適用時の安全性については注意深く観察する必要があると考える。35試験及び34試験において投与期間の長期化に伴って有害事象の発現率が上昇する傾向は認められていないものの（表14及び15）、本併用療法の臨床使用下における安全性について、製造販売後調査等において情報を収集し確認する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

C型慢性肝炎では、Genotype、ウイルス量及びIFN製剤による治療歴の有無によりIFN治療

¹¹ PEG-IFN α -2bは1.5 μ g/kg/週、リバビリンは体重により800mg～1,400mg/日

¹² MedDRA Ver.10.0

に対する反応性が異なることが知られており、治療反応性の良い患者では IFN 製剤の単独療法でも比較的高い有効性が得られること等から、C 型慢性肝炎に対する本併用療法の適応は、「高ウイルス量」又は「既存の IFN 治療で無効又は再燃した場合」に限定されている。しかし、34 試験及び 35 試験では Genotype 及びウイルス量を限定することなく、総ての C 型代償性肝硬変患者が対象とされていた。機構は、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者に対しては IFN 単独療法も承認されていること、C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者に比べてリバビリン併用による貧血等の有害事象の増加等安全性上の問題が懸念されること等を踏まえると、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の対象に「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者を含めることの必要性について検討する必要があると考える。また、35 試験に組み入れられた低ウイルス量の患者は、Genotype 1 が 4 例、Genotype 2 が 8 例で、このうち IFN 未治療の患者は Genotype 1 が 3 例、Genotype 2 が 5 例の合計 8 例に留まることから、機構は、「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者に対する有効性及び安全性、並びに本併用療法の必要性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

低ウイルス量の患者に対する有効性については、35試験に組み入れられた低ウイルス量の患者は12例（IFN未治療患者8例及びIFN既治療患者4例）と少数であるため、35試験成績のみから有効性を判断するには限界があるが、12例全例がSVRを示したことより、C型代償性肝硬変の低ウイルス量の患者集団における本併用療法の有効性は示唆されていると考える。また、本邦においてC型代償性肝硬変に対する適応を有するIFN α 製剤及びIFN β 製剤の臨床試験成績は、IFN α 製剤では「IFN未治療で低ウイルス量」の患者のSVR率は、Genotype 1が50.0%（1/2例）、Genotype 2が71.4%（10/14例）であり、IFN β 製剤については、IFN治療歴別の層別成績は公開されておらず、IFN治療歴を問わない低ウイルス量患者でのSVR率は、Genotype 1が35.7%（10/28例）、Genotype 2が48.5%（16/33例）であった。症例数は限られているものの、低ウイルス量の患者における本併用療法の有効性は、これらIFN単独療法の成績に比べて高いことが示唆されていると考える。

安全性については、35試験において、「IFN未治療で低ウイルス量」の8例で発現した有害事象は、高ウイルス量の患者と大きく異なるものではなく、「IFN未治療で低ウイルス量」の患者における重篤な有害事象は「肝の悪性新生物」が1例のみであった。以上より、35試験における症例数は限られているものの、これまでに、IFN治療歴又はウイルス量により層別した特定の患者集団において安全性の懸念は指摘されていないことから、安全性については低ウイルス量の患者集団でも高ウイルス量の患者集団と同様と考えられる。

なお、海外で実施された、IFN未治療のC型慢性肝炎患者を対象に本併用療法とIFN/リバビリン併用療法を比較したC/I98-580試験では、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週投与群（PEG1.5/R群）¹³のうち、肝硬変（肝線維化スコアF4）に該当する患者が34例組み入れられており、そのうち28例が48週間の治験薬投与期間を完了した。SVR率は、ウイルス量が100KIU/mL¹⁴以下の患者では、PEG1.5/R群全体で90.6%（29/32例）、そのうちF4の患者で100.0%（1/1例）、ウイルス量が100KIU/mL超の患者では、PEG1.5/R群全体で49.1%（235/479例）、そのうちF4の患者で30.3%（10/33例）であった。また、有害事象の発現状況はF4の患者においても全体と比べて大きく

¹³ リバビリンは体重により 800mg～1,400mg/日

¹⁴ RT-PCR 法にて copies/mL で表示された測定値を 2.5copies/IU で変換

異なることはなかった。

C型代償性肝硬変患者において、SVRはその後の肝細胞癌の発現と、それによる死亡の減少に寄与する因子であり（J Hepatol 52:652-657, 2010、World J Gastroenterol. 13:5648-5653, 2007）、特に本邦のC型代償性肝硬変患者は高齢者が多いため、忍容可能であれば「IFN未治療で低ウイルス量」の患者においても高いSVRが得られる確実な治療法が必要と考えられる。加えて、IFN α 製剤及びIFN β 製剤は週3回以上の投与が必要とされるが、本併用療法ではPEG-IFN α -2bは1週間に1回の皮下投与であり、患者負担の軽減が期待できる。

以上より、「IFN未治療で低ウイルス量」の患者に対しても、本併用療法は必要であり、有力な治療選択肢になると考えられる。

機構は、本併用療法の投与対象について、以下のように考える。

C型慢性肝炎において本併用療法は「高ウイルス量」又は「既存のIFN治療で無効又は再燃した場合」に対する適応を有しているが、C型代償性肝硬変患者を対象とした35試験におけるこれらの患者に対するSVR率は、「Genotype 1かつ高ウイルス量」で21.7%（15/69例）、「Genotype 2かつ高ウイルス量」で65.0%（20/31例）、「既存のIFN治療で無効又は再燃した場合（IFN治療歴を有する場合）」が41.2%（14/34例）、「Genotype 1かつ高ウイルス量（IFN治療歴を有する場合）」では27.3%（6/22例）であった（表13）。いずれも一定のSVR率が得られており、機構は、C型代償性肝硬変においても「高ウイルス量」又は「既存のIFN治療で無効又は再燃した場合」について本併用療法の適応範囲に含むことは問題ないと考える。

一方、C型慢性肝炎では本併用療法の対象とされていない「IFN未治療で低ウイルス量」の患者については、以下のように考える。

一般に、C型慢性肝炎と比べて肝線維化が進展したC型代償性肝硬変ではIFNによる治療効果が得られにくいとされ、欧米では現時点ではGenotype及びウイルス量を問わずPEG化IFN製剤とリバビリンの併用療法が推奨されており（J Hepatol 42: S65-S74, 2005、Hepatology 1335-1337: 49, 2009）、IFN未治療の患者を対象としたC/I98-580試験の結果からもC型肝硬変患者のSVR率はC型慢性肝炎患者より低く難治であることが示唆されていた。

Genotype及びウイルス量を限定することなく実施された35試験では、全体の成績において本併用療法の有効性が示唆され（表12）、「IFN未治療で低ウイルス量」の症例数は限られているものの、Genotype、ウイルス量及びIFN治療歴で分けたいずれの部分集団においてもSVRが得られた患者が認められ（表13）、安全性についても、他の群と比べて大きな差は見られず、許容可能であった。機構は、肝癌の発症リスクの高いC型代償性肝硬変患者に対する治療選択肢を早急に提供することの必要性¹⁵、また、PEG-IFN α -2bによる治療は既存のIFN製剤と比べて投与頻度の点から患者に対する利便性があると考えられることも踏まえ、国内外の臨床試験成績等を総合的に判断して、C型代償性肝硬変患者においては「IFN未治療で低ウイルス量」の患者も含む、総ての患者に対して本併用療法を用いることは許容可能と考える。ただし、C型慢性肝炎との適応対象の差異が医療現場の混乱を招くことも懸念されるため、適切な情報提供が必要と考える。

¹⁵ 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」とされている

なお、非代償性肝硬変については、海外も含めて有効性及び安全性が確認されておらず¹⁶、治療対象とすべきではないことを注意喚起する必要があると考える。

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。

(5) 用法・用量について

機構は、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの用法・用量、並びに投与開始前の血球系臨床検査値の基準値、用量調節方法等について以下の 1) ～4) のように検討したが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 開始用量について

① PEG-IFN α -2b について

申請者は、本併用療法の PEG-IFN α -2b の開始用量について、以下のように説明している。

34 試験において、主に PEG-IFN α -2b に起因すると考えられる好中球数減少による中止例が 15.2% (5/33 例) 認められ (表 19)、C 型代償性肝硬変に対する PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週 の忍容性が乏しいことが示されたこと、国内第 I 相試験 (JPC97-320-12 試験、初回承認申請時提出資料) 及び海外第 I 相臨床試験 (I95-060 試験、初回承認申請時提出資料) の結果から PEG-IFN α -2b の血清中薬物動態は日本人と白色人種で近似していると考えられたこと、PEG-IFN α -2b の単独投与で実施された海外臨床試験 (C/I97-010 試験、初回承認申請時提出資料) において、PEG-IFN α -2b の 0.5、1.0 及び 1.5 μ g/kg/週 を 48 週間単独投与終了後 24 週間の SVR 率はそれぞれ 18.1%、24.6%及び 23.4%と、1.0 及び 1.5 μ g/kg/週 で差は認められなかったことから、35 試験の PEG-IFN α -2b の開始用量を 1.0 μ g/kg/週 と設定した。

その結果、35 試験の好中球数減少による中止率は 2.0% (2/102 例) に減少し、有害事象による中止率も、34 試験の 48.5% (16/33 例) に対し 35 試験では 14.7% (15/102 例) となった。また、SVR 率 [95%信頼区間] は、40.2% (41/102 例) [30.6%, 50.4%] と、有効性も示されたことから、PEG-IFN α -2b の開始用量を 1.0 μ g/kg/週 とすることは適切と考える。

投与量の目安については、35 試験では 3 つの体重区分 (表 20) で実施したが、添付文書 (案) では、医療現場での実施面に配慮し、現行の C 型慢性肝炎の添付文書の体重区切りと統一し 5 つの体重区分とした (表 21)。

<表 20 35 試験における PEG-IFN α -2b の開始用量>

体重	投与量		
	μ g	最小 (μ g/kg)	最大 (μ g/kg)
40kg 超 60kg 以下	50	0.833	1.250
60kg 超 80kg 以下	70	0.875	1.167
80kg 超 100kg 以下	90	0.900	1.125

<表 21 添付文書 (案) における PEG-IFN α -2b の開始用量>

体重	投与量		
	μ g	最小 (μ g/kg)	最大 (μ g/kg)
35kg～45kg	40	0.889	1.143
46kg～60kg	50	0.833	1.087
61kg～75kg	70	0.933	1.148
76kg～90kg	80	0.889	1.053
91kg～120kg	100	0.833	1.099

¹⁶ 海外においては C 型慢性肝炎と C 型代償性肝硬変を区別せずに開発が行われ、米国での適応は C 型代償性肝疾患、欧州での成人における適応は C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎である

5つの体重区分とすることにより体重あたりの投与量が0.833~1.148 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となり、35試験時の体重区切りでの用量範囲（0.833~1.250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）よりも狭く、より1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に近似した設定となる。さらに、最小用量は同じであり、最大用量が35試験時よりも少なくなることから、一定の有効性は保たれ、安全性プロファイルは35試験よりも改善される傾向になると考えた。したがって、35試験と異なる体重区切りとなるが、表21の区分で用量を設定することは可能であると考えた。

機構は、34試験の安全性成績を踏まえて計画された35試験において、一定のSVR率が得られ、また有害事象による中止率等も低下し安全性は許容可能と考えられることから、PEG-IFN α -2bの開始用量を35試験と同様に1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ とすることは妥当と考える。投与量の目安については、本来は35試験と同一とすべきと考えるものの、C型慢性肝炎と同じ体重区分とする方が医療現場の混乱を招くことは少なく、また、5つの体重区分とした方がより細やかな用量調節が可能となるという申請者の説明は理解できる。しかし、35試験の設定とは異なることから、投与量の目安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。

② リバビリソリンについて

申請者は、35試験のリバビリソリンの開始用量を、体重に加えスクリーニング時のHb値によって異なる設定にした理由について、以下のように説明している。

34試験では、投与前のHb濃度が12以上14g/dL未満の患者のうち、リバビリソリンの減量例でHb減少を来した症例は41.7%（5/12例）、リバビリソリンの中止例でHb減少を来した症例は25.0%（3/12例）であったのに対し、14g/dL以上の患者ではそれぞれ33.3%（7/21例）、4.8%（1/21例）と、投与前Hb濃度が12g/dL以上14g/dL未満の中止例でHb減少を来した例が高い傾向が認められた。そのため、リバビリソリンの投与量を、スクリーニング時のHb濃度が14g/dL以上では600~1,000mg/日、12g/dL以上14g/dL未満では400~800mg/日と設定した。その結果、35試験のHb減少による中止率は4.9%（5/102例）に減少し、有効性も示されたことから、リバビリソリンの開始用量は35試験に準じることが適切と考える。

機構は、本併用療法開始時のリバビリソリンの用法・用量は、35試験において設定された用法・用量（表8）とすることが妥当と考える。

なお、低体重の患者に対するリバビリソリンの用量については、「Genotype 1かつ高ウイルス量」のC型慢性肝炎患者（低体重：50kg以下）を対象に低用量リバビリソリンの有効性と安全性を検討するための製造販売後臨床試験（JPC-06-320-40試験：2008年1月~2010年12月）が実施されていたが、SVR率[95%信頼区間]は30.7%（23/75例）[20.5%, 42.4%]であり、95%信頼区間の下限が、31試験成績を参考として事前に設定された30.0%を下回った。当該試験ではヒストリカルコントロールとして通常用量リバビリソリンのSVR率を35.0%と想定していたことを踏まえると、低用量リバビリソリンのSVR率は通常用量リバビリソリンと比べて劣る可能性が示唆されたため、低体重の患者に対する新たなリバビリソリンの用量設定は不要と考える。

③ 投与開始前の血球系臨床検査値の基準について

投与開始前の血球系臨床検査値の基準について、機構は、申請者が提示したように 35 試験と同様（表 7）とすることが妥当と考えるが、C 型慢性肝炎患者における基準値と異なる点もあることから、医療現場に十分に周知するために添付文書だけでなく資材等も含めた適切な情報提供が必要と考える（「4）適正使用のための方策について」の項参照）。

2) 減量・中止について

35 試験では、Hb、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合の PEG-IFN α -2b 及び好中球数又は血小板数の減少が認められた場合のリバビリンは表 3 に従って、また、Hb 減少が認められた場合のリバビリンは表 9 に従って減量・中止することとされていた。機構は、申請者が提示したように用量調節については 35 試験と同様とすることが妥当と考える。ただし、C 型慢性肝炎患者とは異なる点もあることから、添付文書だけでなく資材等も含めた適切な情報提供が必要と考える（「4）適正使用のための方策について」の項参照）。

また、34 試験及び 35 試験では、C 型慢性肝炎患者を対象とした 31 試験を参考に、投与開始後 24 週時点以降に HCV-RNA 陽性が確認された場合、それ以降のウイルス学的効果は無効と判定し治験薬の投与を中止するとされていたことから、添付文書において 24 週までに HCV-RNA が陰性化しない場合には投与を中止する旨を注意喚起することが適切と考える。

3) 投与期間について

35 試験の本併用療法の投与期間は 48 週間であったが、一方、C 型慢性肝炎患者では「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する本併用療法の投与期間は 24 週間とすることがガイドラインで推奨されていることから、機構は、C 型代償性肝硬変患者に対する本併用療法の投与期間を一律に 48 週間とすること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。

抗ウイルス療法の治療効果に影響を及ぼす因子としては Genotype、ウイルス量、肝線維化等がよく知られており、肝の線維化が進行した C 型代償性肝硬変患者では C 型慢性肝炎患者に比べて抗ウイルス療法の治療効果が劣ることが予測される。C 型慢性肝炎患者を対象に IFN とリバビリンの併用療法の治療効果を投与期間別に検討した報告（Hepatology 31:211-218,2000）では、比較的 IFN の治療効果が高い Genotype 2 及び 3 の患者¹⁷においても、SVR 率は F0 及び 1 では 24 週間投与群 86%（73/85 例）、48 週間投与群 86%（72/84 例）と同様であったのに対し、肝線維化が進行している F2~4 の患者では 24 週間投与 65%（17/26 例）、48 週間投与 80%（20/25 例）と、24 週間投与に比べ 48 週間投与で治療効果が高いという結果であった。これを基に、34 試験及び 35 試験では、Genotype 及びウイルス量によらず 48 週間の投与期間を設定した。

「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者における有効性について、35 試験と、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者を対象とした 32 試験（投与期間 24 週間）の

¹⁷ 投与開始後 24 週目に HCV-RNA が陰性化した例について解析

本併用療法群を比較した。35 試験の「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者における SVR 率は 78.8% (26/33 例) で、24 週間投与である 32 試験の 87.3% (55/63 例) に比べやや低値であった。また、投与開始後 4 週時点までに HCV-RNA が陰性化した患者の割合は、IFN 治療歴に関らず 32 試験に比べ少なかった (35 試験 : IFN 未治療 66.7% (14/21 例) 及び IFN 既治療 33.3% (4/12 例) 、32 試験 : IFN 未治療例 89.8% (44/49 例) 及び IFN 既治療 78.6% (11/14 例))。これは、C 型慢性肝炎に比べ C 型代償性肝硬変は難治性であること、35 試験では PEG-IFN α -2b 及びリバビリンが低用量であったことにより、HCV-RNA 陰性化時期が遅くなったためと考えられた。

安全性については、35 試験において「Genotype 1 かつ高ウイルス量」とそれ以外の患者で問題となる差異は認められず、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に 48 週間投与することに大きな懸念は認められなかった。

以上より、C 型慢性肝炎に対する本併用療法の投与期間に合わせるという理由のみで「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変について 24 週間投与とすることは困難と考えられ、34 試験及び 35 試験に基づき、安全性の観点から用量を C 型慢性肝炎に対する承認用法・用量より低く設定し、投与期間は 48 週間とすることが適切と考える。

機構は、C 型代償性肝硬変患者においても、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者では 24 週間で有効性が得られる可能性はあると考えるものの、投与期間を 48 週間とした試験しか実施されていないこと、有害事象について投与期間の延長により発現率が上昇する傾向は認められなかったことから (表 14 及び表 15)、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型代償性肝硬変患者についても、本併用療法の投与期間を 48 週間とすることは可能と考える。ただし、製造販売後調査等において、本併用療法の投与期間と SVR との関係について、情報収集し検討すべきと考える。

本併用療法の投与期間については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

4) 適正使用のための方策について

C 型代償性肝硬変では、開始用量、並びに投与開始前及び用量調節時の臨床検査値の基準が C 型慢性肝炎とは異なることから、機構は、医療現場の混乱を防ぐための方策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。

現在、C 型慢性肝炎患者に対する本併用療法の適正使用のため、医療従事者向けの資料を提供している。C 型代償性肝硬変に対する効能追加が承認される際には、医療現場の混乱を来さないよう、これらの医療従事者向けの資料において、C 型代償性肝硬変における投与開始前及び用量調節時の血球系臨床検査値について注意喚起する等して対応する予定である。

機構は、以下のように考える。

C 型代償性肝硬変患者では本併用療法の開始用量が C 型慢性肝炎とは異なることに加え、C 型慢性肝炎患者よりも血球系の減少を来しやすいため、投与開始前の血球系臨床検査値、投与中の血球系の推移等に十分注意し、適切に減量・休薬等を実施することが重要と考える。したがって、医療現場において、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの開始用量、並びに投与開始

前及び用量調節時の血球系臨床検査値について十分周知されるよう、理解しやすい資料等を作成し、確実に情報提供を行うことが必要と考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、血球系の副作用の発現状況、減量・中止の要因の把握、非代償性肝硬変への移行及び肝細胞癌の発現、臨床試験では情報不足と考えられる高齢者の安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因等についての検討を目的として、表 22 に示す特定使用成績調査の実施を計画している。

＜表 22 特定使用成績調査計画骨子（案）＞

目的	本併用療法において、安全性及び有効性に影響を与える要因について把握し、特に以下の事項について検討する 血球系の副作用の発現状況の把握 減量・中止の要因についての把握
調査予定例数	登録症例数 200 例
対象	C 型代償性肝硬変と診断され、本併用療法を受ける患者
登録方法	中央登録
調査実施予定期間	調査期間：4 年間、登録期間：2 年間 観察期間：投与開始～投与終了後 24 週間
主な調査項目	患者背景（Child-Pugh 分類、合併症、IFN 製剤の前治療歴等） 薬剤投与状況（PEG-IFNα-2b 及びリバビリン（投与期間の情報も含む）） 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、開始前の HCV-RNA 遺伝子型、HCV-RNA 定量、プロトロンビン時間、AFP、PIVKA-II） 非代償性肝硬変への移行・肝細胞癌の発現 有効性（SVR） 有害事象

機構は、製造販売後調査等においては、さらに以下のような点についても情報収集し、検討する必要があると考える。

- ・ 35 試験で組入れの少なかった「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者等、患者背景別の SVR 率
- ・ 本併用療法の投与期間と SVR との関係
- ・ 臨床使用における本併用療法の用法・用量と用量調節方法の適切性

本併用療法の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が実施され、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、5.3.5.1.2）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（治験薬の誤投与及び選択基準を満たしていない被験者への治験薬投与）が認められた。また、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、

機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、C 型代償性肝硬変患者に対する本併用療法の有効性は示され、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。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、本併用療法を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用、② レベトールカプセル 200mg
[一 般 名]	① ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、② リバビリン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 25 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) 有効性について

機構は、C 型代償性肝硬変患者を対象として実施された 35 試験のデザインについて、本来であれば対照群を設定した比較試験として実施すべきであったと考える。しかし、35 試験立案時には本邦で「Genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者を含む C 型代償性肝硬変に対し適応を有する IFN 製剤はなかったこと、自然経過で HCV-RNA が陰性化する可能性は非常に低く、実際に、先行して実施された 34 試験の観察群 (対照群) の SVR 率は 0.0%であったこと、及び HCV-RNA 量は客観的な指標であることを考慮し、対照群を設定せず、一定以上の SVR 率達成を有効性評価の指標とする試験デザインとしたことは受入れ可能と判断した。

その結果、35 試験では、主要評価項目である SVR 率 [95%信頼区間] は 40.2% (41/102 例) [30.6%, 50.4%] と事前に設定された閾値を上回ったことに加え、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の部分集団の SVR 率は既承認の IFN 単独療法で報告されている SVR 率よりも高い傾向にあったことから、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持され、以下のような意見も出された。

- ・ C 型慢性肝疾患においては自然に HCV が排除されることがないため、対照がないことを以て本併用療法の有効性を否定するものではなく、得られた SVR 率の点推定値及び信頼区間の幅、並びに部分集団の解析結果より、本併用療法の有効性は期待できるものとする。
- ・ C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の有効性はあると考えるものの、既承認の IFN 製剤との比較試験成績が得られていないので、既存薬剤に対する有効性の優劣は判定できない。
- ・ 35 試験の主要評価項目の成績から本併用療法は有効と判断してよいと考えるが、35 試験より高用量の PEG-IFN α -2b を用いた 34 試験の SVR 率が 35 試験よりも低いことについて、説明が必要と考える。

上記の専門委員の意見を踏まえ、機構は申請者に対し、34 試験の SVR 率が 35 試験よりも低かった理由について考察するよう求めた。

申請者は、34 試験及び 35 試験共に、有害事象により投与中止となった症例以外の集団で、

投与期間が長く SVR が得られた症例が多い傾向が認められたことから、有害事象による投与中止例の割合の違い（34 試験：48.5%〈16/33 例〉、35 試験：14.7%〈15/102 例〉）が各試験の SVR 率に影響したものと考えたと回答した。

機構は、本併用療法の C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験においても投与中止の有無と SVR 率との間に関連が認められていることから（初回承認申請時審査報告書）、PEG-IFN α -2b は低用量であっても可能な限り 48 週間の投与期間を満了することにより、C 型代償性肝硬変においても SVR の向上につながる可能性は示唆されると考え、回答を了承した。

(2) 安全性について

機構は、34 試験及び 35 試験において、血球系の減少に関する有害事象の発現頻度が高く注意が必要と考えるが、これらも含め発現した有害事象は C 型慢性肝炎患者において既知の事象であり、十分な注意喚起と臨床試験に準じた適切な用量調節を実施することで、本併用療法の安全性は許容可能と考えた。

また、製造販売後調査等において有害事象の発現状況を確認し、必要に応じて医療現場に情報提供するとともに、更なる注意喚起の必要性についても検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 34 試験では血小板数減少、Hb 減少及び好中球数減少を含む有害事象による投与中止率が高く、途中で試験が中止されていることを考慮すると、34 試験における投与中止の要因が PEG-IFN α -2b の用量のみに帰せられるのかを十分に検討すべきである。
- ・ 35 試験においても血小板数減少、Hb 減少及び好中球数減少の有害事象の発現率は高く、本併用療法の中止と減量とではどちらが適切なかを議論した上で、用量調節の妥当性を判断すべきと考える。
- ・ 臨床試験に組み入れられていない 70 歳を超える患者、肝機能が低下した患者（Child-Pugh 分類 B、C）、血小板数の低い患者等への使用は慎重であるべきであり、添付文書等での注意喚起とともに、製造販売後調査等での情報収集も必要と考える。

以上の専門委員の意見に対し、機構は申請者に 34 試験における血球系の有害事象発現につながった要因のうち PEG-IFN α -2b の用量以外の要因について、及び 34 試験成績を踏まえた 35 試験の用量設定の経緯について、それぞれ説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

34 試験で血球系の有害事象の発現につながった要因のうち PEG-IFN α -2b の用量以外の要因について検討するために、48 週間の投与完遂例（3/33 例）、治験薬の減量を要した 48 週間投与完遂例（14/33 例）、及び投与中止例（16/33 例）に分けて患者背景との関係について考察した。その結果、Hb、血小板数又は好中球数の投与前値が低い症例では、治験薬の減量、投与中止となった症例が多い傾向が認められた。なお、投与中止例のうち治験薬の減量を行わず直接中止に至った症例は 3 例であった。

35 試験の用量設定の経緯は以下の通りである。本併用療法における血球系の有害事象は投与開始早期に発現することが知られていたことから、投与期間を短縮しても有害事象の発現が減少する可能性は低いと考え、投与期間は変更しないこととした。34 試験において、有害事象に

よる投与中止例の半分以上を占めていたのは、主に PEG-IFN α -2b に起因すると考えられる好中球数減少による投与中止例及びリバビリンに起因すると考えられる Hb 減少による投与中止例であったことから、35 試験の立案に際し両薬剤の開始用量及び減量方法を再設定する必要があると考えた。海外で実施された代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験 (C/I98-580 試験) において好中球数減少による減量率及び投与中止率は PEG-IFN α -2b の用量が低い方が低率であったこと¹⁸、PEG-IFN α -2b 単独投与で実施された海外臨床試験 (C/I97-010 試験) において PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg 投与群と PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 投与群の SVR 率はそれぞれ 24.6%、23.4%と顕著な差は認められなかったこと等から、35 試験では PEG-IFN α -2b の用量を 1.0 μ g/kg とした。また、Hb 減少についてはリバビリンの関与が大きいことから、35 試験ではスクリーニング時の Hb 濃度が低い場合 (12g/dL 以上 14g/dL 未満) にはリバビリンの開始用量を減量することとした。

機構は、34 試験における高い投与中止率の原因が PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの用量のみに帰せられるか明確にされているわけではないが、血球系の減少は PEG-IFN α -2b で高頻度に認められる副作用であることから、35 試験において PEG-IFN α -2b の開始用量を減量し、また投与開始前の Hb 濃度によりリバビリンの開始用量を減量して試験を実施したことについて、試験計画当時の判断としては理解できるものとする。また、結果的に 35 試験では 34 試験よりも投与中止率が低下したことから、35 試験で設定された開始用量及び減量基準により、投与中止に至る血球系の減少の低減化について一定程度の効果は得られたものとする。

(3) 効能・効果について

C 型慢性肝炎における本併用療法の適応は「高ウイルス量」又は「既存の IFN 治療で無効又は再燃した場合」の患者に限定されているが、34 試験及び 35 試験は Genotype 及びウイルス量を限定することなく総ての C 型代償性肝硬変患者を対象として実施された。その結果、C 型慢性肝炎では適応に含まれていない「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者の割合は少なかったものの、Genotype、ウイルス量及び IFN 治療歴で分けたいずれの部分集団においても SVR が得られた患者が認められた (表 13)。

以上より、機構は、肝線維化が進展した C 型代償性肝硬変では C 型慢性肝炎に比べ IFN による治療効果が得られにくいとされていること、欧米では現時点で C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝疾患に対し Genotype 及びウイルス量を問わず PEG 化 IFN 製剤とリバビリンの併用療法が推奨されていること等も踏まえて、「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者も含む総ての C 型代償性肝硬変患者に対して本併用療法を用いることは許容可能と考えた。ただし、C 型慢性肝炎との適応対象範囲の差異が医療現場に混乱をもたらすことも懸念されるため、適切な情報提供が必要と考えた。また、非代償性肝硬変については、海外も含め有効性及び安全性が確認されておらず、治療対象とすべきではないことを注意喚起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、以下のような意見も出された。

- ・ 非代償性肝硬変には適応すべきでないことについて情報提供を徹底する必要があると考える。

¹⁸ 好中球数減少による減量率及び投与中止率:PEG1.5/R 群 17.8%(91/511 例)及び 1.0%(5/511 例)、PEG0.5/R 群 9.5%(49/514 例) 及び 0.4% (2/514 例)

- ・ C 型代償性肝硬変は病態の進行した状態であり、初回治療が失敗した場合に 2 回目の治療を行う時間的余裕のない患者集団と考えられるため、リバビリンの上乗せ効果は不明であるものの、「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者についても初回治療から本併用療法を用いることは許容可能と考える。
- ・ Genotype やウイルス量別の部分集団についての成績は探索的な解析であり、説得力に欠けると考える。

機構は、以下のように考える。

35 試験の成績から部分集団毎の有効性が十分検討できないことは専門委員の指摘のとおりである。一方で、IFN 療法の有効性は Genotype やウイルス量別の各集団で異なることは知られているものの、IFN 療法の対象となる C 型代償性肝硬変の患者数がある程度限られていることに加え、Genotype やウイルス量別の患者比率に偏りがあることを踏まえると、Genotype やウイルス量別に検証試験を実施することが困難であることは理解できる。安全性において部分集団毎に臨床問題となる差異が生じる懸念は少ないこと、C 型代償性肝硬変は病態が進行した状態であることも考慮すると、総ての Genotype 及びウイルス量の患者を本併用療法の対象に含めることは許容可能と考える。ただし、臨床試験において検討された各部分集団の症例数は限られることから、製造販売後調査等において患者背景別の SVR 率について確認する必要があると考える。

以上より、機構は、【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように設定することが適切であると考え、申請者に検討するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

- ① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用
 1. リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
 2. 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
- ② レベトールカプセル 200mg
 1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
 2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬

変におけるウイルス血症の改善

(下線部追加)

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用

1. 本剤はリバビリンと併用すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10^5 IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq/mL 以上であることを確認すること。
3. 本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。

② レベトールカプセル 200mg

1. 本剤は、C 型慢性肝炎に対してはインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと、C 型代償性肝硬変に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること（【臨床成績】の項参照）。C 型慢性肝炎 又は C 型代償性肝硬変 に対する本剤の単独療法は無効である。
2. C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあたっては HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10^5 IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq/mL 以上であることを確認すること。

(下線部追加、変更)

(4) 用法・用量について

1) 開始用量について

機構は、34 試験の成績を踏まえて計画された 35 試験において一定の SVR 率が得られ、有害事象による中止率等も 34 試験と比べて低下し、安全性は許容可能と考えられることから、PEG-IFN α -2b の開始用量を 35 試験と同様に 1.0 μ g/kg/週とすることは妥当と考えた。なお、使用上の注意として記載する投与量の目安について、本来は 35 試験と同一である 3 つの体重区分(表 20) とすべきであるものの、5 つの体重区分(表 21) の方が細やかな用量調節が可能であり、また、C 型慢性肝炎にあわせることで医療現場の混乱を招くことが少ないとする申請者の説明は理解できることから、投与量の目安として 5 つの体重区分を用いることは許容可能と考えた。また、リバビリンの開始用量及び投与開始前の血球系臨床検査値の基準は 35 試験と同様とすることが妥当と考えた(表 8 及び表 7)。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

なお、34 試験及び 35 試験における 3 つの体重区分の設定理由について専門委員から質問が出され、申請者に確認したところ、34 試験は試験計画当時進行中であった C 型慢性肝炎に対す

る国内第Ⅲ相試験での設定を基に設定しており、35 試験は 34 試験を外部対照として検討を行うために同じ体重区分に設定としたとのことであった。

以上より、機構は、用法・用量を承認申請時どおり、以下のように設定することが適切であると考えた。

【用法・用量】

① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用

1. 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場合

リバビリンと併用すること。

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

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

2. 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場合

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.0 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。

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

② レベトールカプセル 200mg

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータと併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

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

2. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の患者

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

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の患者

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

(下線部追加)

2) 減量・中止について

機構は、Hb、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合には、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの用量を、35 試験と同様、表 3 (リバビリンの Hb の基準を除く) 及び表 9 に従って減量・中止することが妥当と考えた。なお、34 試験及び 35 試験では、投与開始後 24 週時点以降に HCV-RNA 陽性が確認された場合、治験薬の投与を中止するとされていたことから、添付文書において 24 週までに HCV-RNA が陰性化しない場合には投与を中止する旨を注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員より、用法・用量が複雑で混乱する可能性があることから、C 型慢性肝炎に対する用量及び減量方法と異なる点に関し添付文書及び資材での十分な注意喚起が必要であり、また、心疾患又はその既往を有する患者に対する投与量についても注意喚起が必要であるとの意見が出された。

機構は、PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの開始用量、投与開始前の血球系臨床検査値、及び投与中の血球系臨床検査値に基づく用量調節方法について、さらに心疾患又はその既往がある患者に対する注意喚起も含め、医療現場に適切に情報提供するよう求めたところ、申請者は添付文書における<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を整備するとともに、資材においても C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する用法・用量及び関連する注意事項を整理して情報提供する旨回答したため、機構はこれを了承した。

3) 投与期間について

34 試験及び 35 試験は、いずれも 48 週間投与で実施された。一方で、C 型慢性肝炎患者では、「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する本併用療法の投与期間は 24 週間とすることが添付文書の使用上の注意に記載されるとともにガイドラインでも推奨されていることから、C 型代償性肝硬変患者においても、これらの患者では 24 週間で有効性が得られる可能性が考えられる。しかし、今般提出された臨床試験成績は投与期間を 48 週間とした試験成績のみであること、投与期間が長くなるにつれて有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかったことから (表 14 及び表 15)、機構は、C 型代償性肝硬変患者においては「Genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者についても、本併用療法の通常の投与期間を 48 週間とすることは可能と考えた。

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、機構の判断は支持された。

- ・「Genotype1 かつ高ウイルス量」以外の患者に対する投与期間は 24 週間でも十分である可能性はあるが、48 週間投与の試験成績しか得られていないことから、48 週間とせざるを得ないと考える。

(5) 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製造販売後調査計画の骨子（案）（表 22）に対し、挙げられた項目に加えて患者背景別（特に、「IFN 未治療で低ウイルス量」の患者）の SVR 率、本併用療法の投与期間と SVR との関係、及び医療現場における本併用療法施行時の用法・用量の実態について情報収集を行い、必要に応じて、本併用療法の用法・用量及び用量調節方法の適切性について検討する必要があると考えた。

さらに、C 型代償性肝硬変における真の治療目的は線維化進展の抑制、非代償性への移行の回避及び肝細胞癌の発症抑制であることから、申請者が調査項目に挙げている治療後の経過（非代償性肝硬変への移行及び肝細胞癌の発現）に関する情報の収集は重要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他、専門委員より高齢者（特に臨床試験に組み入れられていない 70 歳を超える患者）、肝機能が低下した患者及び血小板数の低い患者等での安全性情報の収集が必要との意見が出された。

機構は、以上の点を踏まえた製造販売後調査計画の骨子（案）を提出するよう申請者に求めたところ、申請者は、表 23 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）を提示したことから、機構はこれを了承した。

<表 23 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	本併用療法において、安全性及び有効性に影響を与える要因について把握し、特に以下の事項について検討する 血球系の副作用の発現状況の把握 PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの投与量、減量・中止の適切性と減量・中止の要因についての把握
調査予定例数	登録症例数 500 例
対象	C 型代償性肝硬変と診断され、本併用療法を受ける患者
登録方法	中央登録
調査実施予定期間	調査期間：4 年間、登録期間：2 年間 観察期間：投与開始～投与終了後 24 週間
主な調査項目	患者背景（Child-Pugh 分類、合併症、IFN 製剤の前治療歴等） 薬剤投与状況（PEG-IFN α -2b 及びリバビリン（投与期間の情報も含む）） 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、開始前の HCV-RNA 遺伝子型、HCV-RNA 定量、プロトロンビン時間、AFP、PIVKA-II） 非代償性肝硬変への移行・肝細胞癌の発現 有効性（SVR、SVR と投与期間の関係） 有害事象

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
22	27	「血小板数減少」の発現率及び「血小板数減少」により減量・休業に至った患者の割合は	「血小板数減少」 ¹³ の発現率及び「血小板数減少」 ¹³ により減量・休業に至った患者の割合は
22	脚注		¹³ P02370 試験では「血小板数減少症」 (以下、脚注番号繰り下げ)
24	14	「Genotype 2 かつ高ウイルス量」で 65.0% (20/31 例)	「Genotype 2 かつ高ウイルス量」で 65.0% (13/20 例)

(下線部追加・変更)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本併用療法を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・効果である C 型慢性肝炎に比べ、より慎重な観察と用量調節を要する C 型代償性肝硬変に対する効能・効果及び用法・用量を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であるため、追加する効能・効果及び用法・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]
- ① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用
1. リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. 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
- ② レベトールカプセル 200mg
1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(下線部追加)

- [用法・用量]
- ① ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用
1. 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場合
- リバビリンと併用すること。
- 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.5 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。
- 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
2. 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場合
- リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回 1.0 μ g/kg を週1回皮下投与する。

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

② レボトールカプセル 200mg

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用すること。
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

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

2. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

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

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の患者

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

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の患者

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

(下線部追加)