

## 審議結果報告書

平成 27 年 5 月 14 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ペグイントロン皮下注用50 $\mu$ g/0.5mL用、同皮下注用  
100 $\mu$ g/0.5mL用、同皮下注用150 $\mu$ g/0.5mL用  
[一 般 名] ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] MSD株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 9 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 4 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 14 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用
[一 般 名]	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 74 $\mu$ g、148 $\mu$ g 又は 222 $\mu$ g を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 : (26 薬) 第 351 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 14 日

[販 売 名] ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用

[一 般 名] ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

[申 請 者 名] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 9 月 30 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の悪性黒色腫における術後補助療法としての一定の有効性は示され、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判断する。なお、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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. 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
3. 悪性黒色腫における術後補助療法  
(下線部追加)

[用法・用量] [C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変]

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

[悪性黒色腫]

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、8 週目までは 1 回 6 $\mu$ g/kg を週 1 回、9 週目以降は 1 回 3 $\mu$ 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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 13 日

### I. 申請品目

[販売名]	ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用
[一般名]	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請者名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 74 $\mu$ g、148 $\mu$ g 又は 222 $\mu$ g を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	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

#### 3. 悪性黒色腫における術後補助療法

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<u>[C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変]</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 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。
------------	--

#### [悪性黒色腫]

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 週間に 1 回 6 $\mu$ g/kg を 8 週間皮下投与する (導入期)。その後、1 週間に 1 回 3 $\mu$ g/kg を、のべ最長 5 年間継続投与する (維持期)。

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

## 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

### (1) 申請品目の概要

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、「IFN  $\alpha$ -2b」) に分子量約 12,000 のメトキシポリエチレングリコール (以下、「PEG」) が共有結合した修飾タンパクである。本薬は、米国シェリング・プラウ社 (現: Merck Sharp & Dohme 社) により創製され、非 PEG 修飾インターフェロンと比較して持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待される。

本薬は、2004 年 10 月にセログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は 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」、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インターフェロン単独療法が無効又はインターフェロン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」、並びに 2011 年 12 月に「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」に関する効能・効果で承認されている。

### (2) 開発の経緯等

本薬の悪性腫瘍に関する臨床開発として、海外において、米国シェリング・プラウ社により、■■■■ 年 ■ 月から固形癌患者を対象に第 I 相試験 (C/I97-188 試験) が実施された。その後、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) により、2000 年 7 月から悪性黒色腫の術後患者を対象に第 III 相試験 (EORTC18991 試験) が実施された。米国ではシェリング・プラウ社により、2008 年 1 月に EORTC18991 試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われ、2011 年 3 月に「SYLATRON is an alpha interferon indicated for the adjuvant treatment of melanoma with microscopic or gross nodal involvement within 84 days of definitive surgical resection including complete lymphadenectomy.」を効能・効果として承認された。

なお、2015 年 1 月時点において、本薬は悪性黒色腫における術後補助療法に関する効能・効果にて 9 カ国で承認されている。

本邦では、2010 年 4 月に開催された第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、IFN  $\alpha$ -2b について医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 5 月に厚生労働省から申請者に対して悪性黒色腫に対する IFN  $\alpha$ -2b の開発が要請された。しかしながら、米国にて、2011 年 3 月に悪性黒色腫における術後補助療法に関する効能・効果にて本薬が承認されたこと等を受け、申請者は IFN  $\alpha$ -2b ではなく本薬の臨床開発を進めることについて、2011 年 6 月に開催された第 8 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に諮り、厚生労働省により承諾された ([http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html))。以上の経緯を経た後、申請者により、■■■■ 年 ■ 月から悪性黒色腫の術後患者を対象に本薬の第 I 相試験 (P370 試験) が実施された。

今般、EORTC18991 試験及び P370 試験を主要な試験成績として、本薬の承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は「悪性黒色腫における術後補助療法」を予定される効能・効果として、2014 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (26 薬) 第 351 号)。

## 2. 非臨床に関する資料

## 薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

#### 効力を裏付ける試験 (J Immunother 2003; 26: 202-11 [参考資料])

ヒト悪性黒色腫由来 WM9 細胞株を用いて、スルホローダミン染色による吸光度を指標として、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の細胞増殖抑制作用が検討され、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 546 及び 483IU/mL であった。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料等から、悪性黒色腫に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

## 3. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の各臨床試験において、国内市販製剤である 50、100 及び 150µg 製剤、並びに国内非市販製剤である 300 及び 600µg 製剤が使用された (下表)。なお、上記の製剤は、各製剤間で添加物の種類及び含量は同一で、本薬の含量のみが異なる製剤である。

各臨床試験で使用された製剤

試験名	製剤
国内第 I 相試験 (P370 試験)	100 及び 300µg 製剤
海外第 I 相試験 (C/I97-188 試験)	150µg 製剤
海外第 I 相試験 (P04831 試験)	100、300 及び 600µg 製剤
海外第 I 相試験 (P350 試験、P391 試験及び P392 試験)	600µg 製剤
海外第 III 相試験 (EORTC18991 試験)	50、100、150、300 及び 600µg 製剤

### 抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の測定法

ヒト血清中の抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光測定 (ECL) 法により測定された。上記方法により抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が検出された検体については、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、「IFN α-2b」) 及びポリエチレングリコールを用いて、IFN α-2b 又はメトキシポリエチレングリコール (PEG) のいずれのフラグメントに対する抗体であるか確認された。

また、抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が検出された検体について、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したヒト悪性リンパ腫由来 U937 細胞株を用いてインターフェロン (以下、「IFN」) の活性を測定することにより、中和抗体の有無が検討された。

### <審査の概略>

#### 製剤の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

外国人の悪性黒色腫の術後患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験 (以下、「EORTC18991 試験」) では、50、100、150、300 及び 600µg 製剤が、また、日本人の悪性黒色腫の術後患者を対象に、本薬の忍容性、安全性、薬物動態 (以下、「PK」) 等を検討した国内第 I 相試験 (以下、「P370 試験」) では、100 及び 300µg 製剤が使用された。なお、国内市販製剤である 50、100 及び 150µg 製剤については各製剤間での生物学的同等性 (以下、「BE」) が示されている (「平成 16 年 8 月 10 日付け審査報告書 ペグインターフェロン皮下注用 50µg/0.5mL 用、同 100µg/0.5mL 用、同 150µg/0.5mL 用」参照)。

機構は、国内市販製剤と 300 及び 600µg 製剤との間の BE について説明を求め、申請者

は以下のように回答した。

当該 BE を検討する臨床試験の実施について検討したが、下記の点等から、当該試験の実施は困難であるため、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (JPC-03-320-015 試験及び JPC-03-320-014 試験) 及び海外第 I 相試験 (P350 試験) で得られた、本薬 50 $\mu$ g、60 $\mu$ g 又は 4.5 $\mu$ g/kg を単回皮下投与した際の PK データを基に、製剤の差異が本薬の PK に及ぼす影響について検討した。

- 健康成人を対象に、本薬 0.07~0.7 $\mu$ g/kg を単回投与した国内第 I 相試験 (JPC-96-320-11 試験) において、ほぼ全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が発現しており、健康成人を対象に臨床試験を実施することは、安全性上の懸念があると考えられること。
- 悪性黒色腫は希少疾病であり、臨床試験への悪性黒色腫患者の組入れには長期間を要することが想定されること。なお、悪性黒色腫以外の癌腫に対する本薬の開発は行っていない。

その結果 (下表)、体重あたりの用量で補正した本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  に製剤間で明確な差異は認められなかった。なお、健康成人を対象に 300 $\mu$ g 製剤を投与した際の本薬の PK に関する成績は得られていないものの、国内市販製剤と 300 及び 600 $\mu$ g 製剤は、添加物の種類及び含量は同一で、本薬の含量のみが異なる製剤であることから、300 $\mu$ g 製剤においても他の製剤と同様の曝露量を示すと推測している。

体重あたりの用量で補正した本薬の曝露量 (単回皮下投与)

	試験名	JPC03-320-015試験		JPC03-320-014試験		P350試験
	投与量	50 $\mu$ g		60 $\mu$ g		4.5 $\mu$ g/kg
	使用製剤	50 $\mu$ g 製剤	100 $\mu$ g 製剤	100 $\mu$ g 製剤	150 $\mu$ g 製剤	600 $\mu$ g 製剤
	例数	20	20	21	21	12
$C_{max}$ (pg/mL) / ( $\mu$ g/kg)	平均値 (変動係数%)	748 (31)	708 (32)	587 (32)	663 (27)	781 (62)
	中央値 (範囲)	713 (509, 1,455)	626 (411, 1,348)	563 (128, 944)	687 (206, 1,048)	630 (284, 1,771)
$AUC_{0-168h}$ (ng·h/mL) / ( $\mu$ g/kg)	平均値 (変動係数%)	54.6 (40)	53.1 (41)	49.5 (30)	53.9 (27)	62.0 (47)
	中央値 (範囲)	50.2 (34.3, 135.7)	48.0 (33.4, 135.9)	52.4 (9.45, 69.8)	53.5 (12.6, 77.6)	59.8 (29.4, 140.3)

また、海外第 I 相試験 (C/I97-188 試験及び C97-187 試験)、国内第 I 相試験 (P370 試験) 及び海外第 I 相試験 (P04831 試験) で得られた、本薬 6 $\mu$ g/kg を単回皮下投与した際の PK データを基に、製剤の差異が本薬の PK に及ぼす影響について検討した。その結果 (下表)、150 $\mu$ g 製剤投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の平均値及び中央値は、300 及び 600 $\mu$ g 製剤投与時と比較して高値を示す傾向が認められたものの、本薬の PK の個体間変動は大きく ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の変動係数はそれぞれ 37~63 及び 34~49%)、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168hr}$  の個別値の分布範囲は各製剤間で概ね重なっていると考えられる。

本薬 6 $\mu$ g/kg 単回皮下投与時の曝露量

	使用製剤	150 $\mu$ g 製剤	300 $\mu$ g 製剤	600 $\mu$ g 製剤
C <sub>max</sub> (ng/mL)	例数	9 (C/I97-188試験:6 C97-187試験:3)	10 (P370試験:9 P04831試験:1)	31 (P04831試験:31)
	平均値 (変動係数%)	5.95 (63)	2.54 (37)	4.11 (40)
	中央値 (範囲)	4.52 (1.82, 13.0)	2.22 (1.25, 4.05)	4.14 (1.62, 7.55)
AUC <sub>0-168h</sub> (ng $\cdot$ h/mL)	例数	7 (C/I97-188試験:4 C97-187試験:3)	9 (P370試験:8 P04831試験:1)	31 (P04831試験:31)
	平均値 (変動係数%)	520.5 (49)	224.3 (34)	341.2 (36)
	中央値 (範囲)	483.2 (251.3, 930.5)	233.3 (72.1, 357.1)	355.0 (158.3, 640.6)

機構は、以下のように考える。

国内市販製剤と 300 及び 600 $\mu$ g 製剤との間の BE を示すデータは得られていないこと、並びに下記の理由から、上記の PK データのみをもって、国内市販製剤を用いた場合に、悪性黒色腫の術後患者を対象とした臨床試験で主に用いられた 300 及び 600 $\mu$ g 製剤を用いた場合と同等の有効性及び安全性が示されるか否かについて結論付けることは困難であると考ええる。なお、EORTC18991 試験の本承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）における利用可能性については、「(iii) <審査の概略> (1) 審査方針について」の項に記載する。

- 本薬の PK の用量比例性は示されていないことから（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照）、用量で補正した曝露量に基づき製剤間の PK の差異について検討することには限界があると考えること。
- 150、300 及び 600 $\mu$ g 製剤を用いて本薬 6 $\mu$ g/kg を投与した際に、300 及び 600 $\mu$ g 製剤と比較して 150 $\mu$ g 製剤で本薬の曝露量が高値を示したこと。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本一変申請において、健康成人及び悪性腫瘍患者を対象とした本薬単独投与時及びシトクロム P450（以下、「CYP」）基質との併用投与時の本薬の PK に関する成績が新たに提出された。

### (1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : P370 試験<■■■年■■月■■日>)

Stage II 及び III の悪性黒色腫の術後患者 9 例を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与開始 8 週間は本薬 6 $\mu$ g/kg、その後 3 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与することとされた。

投与 1 及び 8 週目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与 1 週目に対する投与 8 週目の本薬の AUC<sub>0-168hr</sub> の比を基に算出した累積係数は 1.78 であった。また、反復投与により、CL/F が低下する傾向が認められた。申請者は、当該理由について、以下のように説明している。

IFN の消失には、IFN 受容体への結合を介した経路が関与すると考えられており、インターフェロン アルファ-2 の反復投与に伴い、IFN 受容体のダウンレギュレーションが起り、インターフェロン アルファ-2 の消失が遅延することが示唆されている (Blood 1986;

67: 821-6)。本薬の消失にも同様の経路が関与すると考えることから、本薬の反復投与に伴い IFN 受容体のダウンレギュレーションが起こり、本薬の CL/F が低下した可能性が考えられる。なお、1 例の患者において、他の患者と比較して投与 1 週間後の本薬の CL/F が約 4 倍高値を示したが、当該理由については不明である。

本薬の PK パラメータ

投与週 (週目)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)	CL/F (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)
1	9	2.37 (35)	208 (30) *	48.3 (30) *	31.5 (55)	30.4 (67) *	1,930 (45) *
8	6	3.68 (47)	315 (26)	64.9 (34)	31.2 (39)	20.0 (23)	1,967 (54)

算術平均値 (変動係数%)、\* : n=8

投与 1、9 及び 28 週目において、抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の発現状況が検討された。その結果、本薬が投与された患者 9 例のうち 2 例において、投与 28 週目に抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体及び抗 IFN α-2b 抗体が陽性と判定されたが、いずれも中和抗体の発現は認められなかった。申請者は、抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体及び抗 IFN α-2b 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体及び抗 IFN α-2b 抗体陽性例 2 例における、投与 28 週目の本薬の血清中トラフ濃度は、それぞれ 135 及び 556pg/mL (個別値) であり、陰性例で 298pg/mL (平均値) であったが、検討された症例数が極めて限られていることから、抗ペグインターフェロン アルファ-2b 抗体及び抗 IFN α-2b 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、結論付けることは困難であるとする。

### (2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : P04831 試験<2007 年 3 月~2012 年 7 月>)

Stage II B~Ⅲの悪性黒色腫の術後患者 32 例を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与開始 8 週間は本薬 6µg/kg、その後 3µg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。

本薬が投与された 32 例のうち、用量調節せずに投与 12 週目まで投与された 20 例から得られた投与 1、8 及び 12 週目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与 1 週目に対する投与 8 週目の本薬の AUC<sub>0-168hr</sub> の比を基に算出した累積係数は 1.69 であった。

本薬の PK パラメータ

投与週 (週目)	投与量 (µg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> *1 (h)	CL/F (mL/h/kg)
1	6	20	3.98 (44)	324 (38)	24.0 (24.0, 72.0)	18.6 (50) *2
8	6	20	5.07 (51)	462 (28)	24.0 (24.0, 72.0)	14.9 (49) *3
12	3	20	2.62 (33)	235 (24)	24.0 (24.0, 48.0)	12.9 (22) *4

算術平均値 (変動係数%)、\*1 : 中央値 (範囲)、\*2 : n=14、\*3 : n=13、\*4 : n=15

### (3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : C/I97-188 試験<■年■月~■年■月>)

固形癌患者 70 例 (PK 解析対象は 34 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 12 週目まで本薬 0.75~7.5µg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。投与 1 及び 4 週目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

投与 1 週目に対する投与 4 週目の本薬の AUC<sub>0-168hr</sub> の比を基に算出した累積係数は 0.82~2.04 であった。申請者は、検討された例数が少数であることから、検討された用量範囲における本薬の PK の用量比例性は明確とならなかった、と説明している。

本薬の PK パラメータ

投与週 (週目)	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	例数	$C_{\text{max}}$ ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$t_{\text{max}}$ (h)	$\text{CL}/\text{F}$ ( $\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$ )	$V_z/\text{F}$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )
1	0.75	3	0.276 (41)	27.0 (55)	—	40 (69)	—	—
	1.5	3	0.750 (16)	75.7 (23)	33, 42 <sup>*1</sup>	32 (43)	19.3, 23.8 <sup>*1</sup>	1,140, 1,180 <sup>*1</sup>
	3	4	4.26 (71)	326 (59)	56 (36)	24 (0)	9.46 (40)	800 (50)
	4.5	6	3.06 (44)	260 (30)	43 <sup>*2</sup> (24)	32 (39)	20.3 <sup>*2</sup> (36)	1,243 <sup>*2</sup> (40)
	6	6	5.99 (70)	502 <sup>*3</sup> (60)	38 <sup>*3</sup> (16)	28 (35)	14.1 <sup>*3</sup> (47)	808 <sup>*3</sup> (59)
	7.5	12	6.23 (29)	553 (29)	57 <sup>*4</sup> (26)	30 (36)	15.4 <sup>*4</sup> (58)	1,246 <sup>*4</sup> (58)
4	0.75	3	0.442 (55)	48.2 (64)	46 <sup>*5</sup>	32 (43)	25.7 (95)	870 <sup>*5</sup>
	1.5	3	1.11 (27)	104 (31)	53 (16)	24 (0)	15.4 (30)	1,190 (38)
	3	4	4.16 (79)	499 <sup>*2</sup> (89)	47, 62 <sup>*1</sup>	30 (40)	9.78 <sup>*2</sup> (71)	651, 1,510 <sup>*1</sup>
	4.5	4	2.16 (70)	221 (63)	47, 63 <sup>*1</sup>	66 (104)	29.2 (67)	959, 3,390 <sup>*1</sup>
	6	5	6.63 (74)	523 <sup>*3</sup> (77)	57 <sup>*2</sup> (34)	29 (37)	15.8 <sup>*3</sup> (51)	1,480 <sup>*2</sup> (79)
	7.5	10	6.80 (46)	639 <sup>*6</sup> (41)	54 <sup>*7</sup> (22)	26 (52)	17.5 <sup>*6</sup> (109)	1,590 <sup>*7</sup> (110)

算術平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、\*1: n=2 (個別値)、\*2: n=3、\*3: n=4、\*4: n=8、\*5: n=1、\*6: n=9、\*7: n=7

(4) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1: P350 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

本薬の初回承認申請時において、軽度 (クレアチニンクリアランス (以下、「CLcr」): 50~79mL/min)、中等度 (CLcr: 30~49mL/min) 及び重度 (CLcr: 10~29mL/min) の腎機能障害患者並びに健康成人を対象に、本薬 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響について検討された (「平成 16 年 8 月 10 日付け審査報告書 ペグイントロン皮下注用 50 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$  用、同 100 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$  用、同 150 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$  用」参照)。本一変申請における申請用法・用量は、既承認用法・用量を超えることから、本薬の悪性黒色腫に対する臨床開発において、より高用量の本薬を用いて以下の検討が行われた。なお、初回承認申請時における検討において、軽度の腎機能障害患者と健康成人との間で、本薬の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$  に明らかな差異は認められていない (「平成 16 年 8 月 10 日付け審査報告書 ペグイントロン皮下注用 50 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$  用、同 100 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$  用、同 150 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$  用」参照)。

①中等度の腎機能障害 (CLcr: 30~50mL/min) 患者 6 例、②重度の腎機能障害 (CLcr: 30mL/min 未満) 又は血液透析を受けている末期腎疾患 (以下、「ESRD」) 患者 6 例、並びに③上記①及び②の患者と人種、性別、年齢及び BMI を対応させた腎機能正常健康成人 (CLcr: 80mL/min 以上) 12 例を対象に、本薬 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。その結果 (下表)、腎機能障害の重症度の増加に伴い、本薬の CL/F が低値を示し、本薬の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) が高値を示す傾向が認められた。

健康成人及び腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

	健康成人	中等度の腎機能障害患者	重度の腎機能障害又は ESRD 患者
例数	12	6	6
PK パラメータ			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.51 (62)	3.68 (36)	4.74 (20)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	321 (42)	425 (30)	746 (20)
t <sub>1/2</sub> * (hr)	40.6 (28.6, 82.4)	50.3 (41.6, 59.3)	60.0 (42.5, 69.7)
t <sub>max</sub> * (hr)	12.0 (9.00, 72.0)	12.0 (12.0, 72.0)	60.0 (24.0, 96.3)
CL/F (mL/min)	21.7 (34)	15.8 (29)	8.47 (25)
V <sub>d</sub> /F (L)	85.4 (59)	70.2 (33)	42.8 (28)
幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康成人) [90%信頼区間]			
C <sub>max</sub>	—	1.26 [0.82, 1.94]	1.39 [0.88, 2.21]
AUC <sub>0-∞</sub>	—	1.43 [1.07, 1.91]	2.16 [1.59, 2.93]

算術平均値 (変動係数%)、PK：薬物動態、ESRD：血液透析を受けている末期腎疾患、—：該当せず、\*：中央値 (範囲)

(5) 各種 CYP 基質等との相互作用試験 (5.3.3.4.1 : P392 試験< 年 月 ~ 月 >)

本薬の初回承認申請時において、本薬 1.0 及び 1.5µg/kg を投与した際の各種 CYP 基質等の PK に及ぼす本薬の影響が検討された (「平成 16 年 8 月 10 日付け審査報告書 ペグイントロン皮下注用 50µg/0.5mL 用、同 100µg/0.5mL 用、同 150µg/0.5mL 用」参照)。本一変申請における申請用法・用量は、既承認用法・用量を超えることから、本薬の悪性黒色腫に対する臨床開発において、より高用量の本薬を用いて以下の検討が行われた。

外国人の健康成人 13 例を対象に、各種 CYP 基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、投与開始 1 及び 16 日目にカフェイン (CYP1A2 基質) 200mg、ミダゾラム (CYP3A4 基質) 2mg 及びトルブタミド (CYP2C9 基質) 500mg を経口投与、投与開始 3 及び 18 日目にデシプラミン (CYP2D6 基質) 50mg を経口投与、並びに投与開始 8 及び 15 日目に本薬 3.0µg/kg を皮下投与することとされた。

本薬非併用投与時及び併用投与時における各種 CYP 基質の PK パラメータは下表のとおりであった。カフェイン、ミダゾラム及びデシプラミンについては、本薬との併用により、未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>が増加する傾向が認められた一方、トルブタミドについては、本薬非併用投与時と併用投与時との間で未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>に明確な差異は認められなかった。

本薬投与による各種 CYP 基質の PK に及ぼす影響

	併用/非併用 [90%信頼区間]	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
カフェイン (CYP1A2 基質)	1.16 [1.10, 1.24]	1.36 [1.25, 1.49]
ミダゾラム (CYP3A4 基質)	1.24 [1.07, 1.43]	1.18 [1.06, 1.32]
トルブタミド (CYP2C9 基質)	0.99 [0.92, 1.07]	0.95 [0.89, 1.01] *
デシプラミン (CYP2D6 基質)	1.08 [1.00, 1.16]	1.30 [1.18, 1.43]

n=13、\* : n=6

(6) QTc 間隔に及ぼす影響に関する検討 (5.3.4.1.1 : P391 試験< 年 月 ~ 月 >)

外国人の健康成人 39 例を対象に、QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 4.5µg/kg 又はプラセボを単回皮下投与することとされ、本薬投与によるインフルエンザ様症状を抑制する目的で、投与 1 時間前から投与 24 時間後までアセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与された。

本試験集団データの線形回帰に基づく補正法で補正した QT 間隔\* (以下、「QTcP」) のべ

ベースラインからの変化値について、本薬群とプラセボ群の最小二乗平均の差の最大値 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] (msec) は、3.62 [1.05, 6.19] であった。なお、QTcP のベースラインからの変化値の本薬群とプラセボ群との最小二乗平均の差の最小値 [90%CI] は、-16.85 [-19.42, -14.28] であり、本薬投与により QTcP が短縮することが示唆されたが、本薬投与に伴う心拍数増加及び体温上昇を考慮した解析の結果、本薬投与による QTc 間隔のベースラインからの変化が認められなかったことから、本試験で認められた QTc 間隔の短縮は本薬投与に伴う体温上昇に起因する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

\*: RR 間隔に対する Fridericia 法で補正した QT 間隔 (QTcF) の回帰直線の傾きが大きいことから、Fridericia 法では補正が不十分であると判断し、本試験集団データの線形回帰に基づく補正法を用いて QT 間隔を補正した。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

悪性黒色腫の術後患者を対象に、300 $\mu$ g 製剤を用いて本薬 6 $\mu$ g/kg を週 1 回投与した国内第 I 相試験 (P370 試験)、及び 600 $\mu$ g 製剤を用いて本薬 6 $\mu$ g/kg を週 1 回投与した海外第 I 相試験 (P04831 試験) で得られた本薬の PK データを基に、本薬の PK の国内外差を検討した。その結果 (下表)、日本人における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の平均値は、外国人と比較して 30~40% 低値を示したものの、日本人における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の個別値の分布は、本薬の CL/F が高値を示した 1 例 (「<提出された資料の概略> (1) 国内第 I 相試験」の項参照) を除き、外国人における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の個別値の分布の範囲内であった。

日本人及び外国人における本薬の PK

投与週 (週目)		例数	日本人	例数	外国人
1	$C_{max}$ (ng/mL)	9	2.37 (1.25, 4.01)	32	4.11 (1.62, 7.55)
	$AUC_{0-168h}$ (ng·hr/mL)	8	208 (72.1, 273)	32	342 (158, 604)
8	$C_{max}$ (ng/mL)	6	3.68 (1.87, 5.91)	21*	4.90 (1.70, 11.8)
	$AUC_{0-168h}$ (ng·hr/mL)	6	315 (239, 450)	21*	457 (175, 757)

算術平均値 (範囲)、\*: 用量調節せずに投与 8 週目まで投与された患者。

また、上記の比較に用いられた試験間では使用された製剤が異なることから、健康成人を対象に、100 $\mu$ g 製剤を用いて本薬 1 $\mu$ g/kg を単回皮下投与した国内第 I 相試験 (JPC-97-320-12 試験) 及び海外第 I 相試験 (C97-040 試験及び C97-058 試験) で得られた本薬の PK データを基に、本薬の PK の国内外差について検討した。その結果 (下表)、上記の検討結果と同様に、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の平均値は外国人と比較して日本人で低値を示す傾向が認められたものの、日本人における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の個別値の分布は、概ね外国人における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の個別値の分布の範囲内であった。以上より、本薬の PK に明らかな国内外差は認められていないと考える。

日本人及び外国人における本薬の PK

	日本人	外国人
例数	6	12
$C_{max}$ (ng/mL)	0.604 (0.430, 0.841)	0.753 (0.373, 1.72)
$AUC_{0-last}$ (ng·hr/mL)	37.9 (30.8, 49.7)	54.9 (32.5, 128.3)

幾何平均値 (範囲)

機構は、以下のように考える。

P370 試験と P04831 試験との間で使用された製剤が異なること、並びに JPC-97-320-12 試験、C97-040 試験及び C97-058 試験における本薬の用量は、悪性黒色腫の術後患者に対す

る申請用量と異なることから、本薬の PK の国内外差に関する評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は示されていないと考える。

## (2) 薬物動態学的相互作用について

初回承認申請時に提出された、健康成人又は C 型慢性肝炎患者を対象とした本薬の薬物相互作用試験 (P01504 試験及び P02337 試験) における下記の結果 (「平成 16 年 8 月 10 日付け審査報告書 ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同 100 $\mu$ g/0.5mL 用、同 150 $\mu$ g/0.5mL 用」参照) に基づき、現行の添付文書において、本薬とトルブタミド (CYP2C8 及び 2C9 基質) 及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 (以下、「デキストロメトルファン」) (CYP2D6 基質) との併用について注意喚起されている。

- 本薬併用投与により、トルブタミド及びデキストロメトルファンの代謝が亢進した。
- カフェイン (CYP1A2 基質) 及びミダゾラム (CYP3A4 基質) の代謝に対して本薬併用投与による明確な影響は認められなかった。

一方、P392 試験では、本薬併用投与により、カフェイン、デシプラミン (CYP2D6 基質) 及びミダゾラムの曝露量が増加し、また、トルブタミドの曝露量に明確な影響は認められなかった (「<提出された資料の概略> (5) 各種 CYP 基質等との相互作用試験」の項参照)。

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用に関して上記の試験間で差異が認められたことを踏まえ、添付文書において注意喚起する内容等について、以下のように説明している。

試験間で上記の差異が認められた理由としては、本薬併用投与が各 CYP 基質の代謝に及ぼす影響について、P392 試験では CYP 基質の未変化体のみを指標として評価した一方、P01504 試験及び P02337 試験では CYP 基質の未変化体に対する代謝物の比を指標として評価していたことを考慮すると、薬物動態学的相互作用に関する評価方法が試験間で異なったことに起因する可能性が考えられる。CYP 基質の未変化体に対する代謝物の比を指標とした評価は、CYP を介して生成した代謝物がさらに代謝されることによる影響を受ける可能性が考えられることから (Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010; 6: 1095-109)、CYP 基質の未変化体のみを指標として評価することがより適切と考える。したがって、CYP 基質の未変化体のみを指標として検討した P392 試験の結果に基づき、本薬と CYP 基質との薬物動態学的相互作用に関する注意喚起の必要性について検討することが適切であると判断した。

カフェイン及びデシプラミンについては、本薬との併用により、未変化体の AUC<sub>0- $\infty$</sub>  が 1.36 及び 1.30 倍高値を示したことから、CYP1A2 基質及び CYP2D6 基質と併用する際には、注意が必要と考える。ミダゾラムについては、本薬非併用投与時に対する併用投与時のミダゾラムの AUC<sub>0- $\infty$</sub>  の比は 1.18 であり、本薬併用によるミダゾラムの AUC の上昇の程度が小さかったことを考慮すると、本薬と CYP3A4 基質との薬物動態学的相互作用が臨床問題となる可能性は低いと考える。また、トルブタミドについては、本薬非併用投与時と併用投与時との間で未変化体の AUC<sub>0- $\infty$</sub>  に明確な差異は認められなかったことから、CYP2C9 基質と併用する際に注意は必要ないと考える。

なお、P01504 試験及び P02337 試験についても、P392 試験と同様に CYP 基質の未変化体のみを指標として検討した結果 (下表)、カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミドについては、P392 試験と同様の傾向が認められた。一方、デキストロメトルファンについては、P01504 試験では、本薬併用によりデキストロメトルファンの未変化体の尿中排泄量が増加する傾向が認められたが、P02337 試験では、本薬非併用投与時と併用投与時との間で未変化体の尿中排泄量に明確な差異は認められておらず、再度、試験間で差異が認められた。当該理由としては、P02337 試験の対象患者が C 型慢性肝炎患者であったことを考慮すると、本薬投与に伴い、当該患者の肝機能が改善されたことにより CYP を介した代謝が亢進

した可能性が考えられ、本薬と CYP2D6 基質を併用投与した際に CYP2D6 基質の曝露量が増加する可能性は否定できないと考える。

以上より、現行の添付文書におけるトルブタミドとの併用投与についての内容は削除し、CYP1A2 基質及び CYP2D6 基質と本薬との併用投与について注意喚起を行うことが適切であると考ええる。

本薬投与による各種 CYP 基質の PK に及ぼす影響

		併用/非併用 [90%CI]	
		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
カフェイン (CYP1A2 基質)	P01504 試験	1.12 [1.05, 1.19]	1.18 [1.07, 1.31]
	P02337 試験	1.02 [0.89, 1.16]	1.39 [1.04, 1.84]
ミダゾラム (CYP3A4 基質)	P01504 試験	1.33 [1.15, 1.53]	1.07 [0.99, 1.16]
	P02337 試験	1.12 [0.88, 1.43]	1.07 [0.86, 1.33]
尿中排泄量			
トルブタミド (CYP2C9 基質)	P01504 試験	0.90 [0.81, 1.00]	
	P02337 試験	1.10 [0.87, 1.39]	
デキストロメトर्फアン (CYP2D6 基質)	P01504 試験	2.03 [1.55, 2.67]	
	P02337 試験	0.96 [0.52, 1.78]	

CI : 信頼区間

機構は、申請者の説明を了承した。

### (3) 腎機能障害患者への投与について

用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①中等度の腎機能障害患者及び②重度の腎機能障害又は ESRD 患者に対する導入期及び維持期の開始用量について、それぞれ①本薬 1 回 4.5 及び 2.25µg/kg、並びに②本薬 1 回 3 及び 1.5µg/kg に減量する旨が設定されていた。機構は、当該開始用量の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

腎機能障害患者を対象とした P350 試験において、健康成人と比較して中等度の腎機能障害患者及び重度の腎機能障害又は ESRD 患者で、本薬の AUC はそれぞれ 1.43 及び 2.16 倍上昇することが示された（「<提出された資料の概略> (4) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。以上より、中等度の腎機能障害患者及び重度の腎機能障害又は ESRD 患者に本薬を投与した際の AUC が、健康成人に本薬を通常用量投与した場合の AUC と同程度になるように、中等度の腎機能障害患者及び重度の腎機能障害又は ESRD 患者に対する本薬の用量を、通常用量に対してそれぞれ 25 及び 50%減量して設定することが適切であると考ええる。なお、既承認の効能・効果に対して、本薬はリバビリンと併用する旨が用法・用量で設定されており、慢性腎不全又は CL<sub>Cr</sub> が 50mL/min 以下の腎機能障害のある患者に対するリバビリンの投与は禁忌に設定されている（「レバトールカプセル 200mg 添付文書」参照）ことから、既承認の効能・効果に対しては、慢性腎不全又は CL<sub>Cr</sub> が 50mL/min 以下の腎機能障害の患者に対して本薬が投与されることは想定されないため、腎機能障害患者における用量調節基準を設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

P350 試験の結果に基づくと、中等度及び重度の腎機能障害患者並びに ESRD 患者に本薬を投与する場合、本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性があると考ええる。しかしながら、当該患者を対象に、上記の用法・用量を用いて有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対する上記の用法・用量が適切であるか否かは不明と考える。したがって、添付文書等により、P350 試験の結果について医療現場へ適切に情報提供した上で、当該患者へ本薬を投与する場合には、P350 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに

に、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考える。

(iii) 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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 5 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 II / III 相試験 1 試験の計 7 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	P370	I	悪性黒色腫の術後患者	9	投与開始 8 週間は本薬 6 $\mu$ g/kg、その後 3 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与	忍容性 安全性 PK
	海外	EORTC18991	III	悪性黒色腫の術後患者	①627 ②629	①投与開始 8 週間は本薬 6 $\mu$ g/kg、その後 3 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与 ②経過観察	有効性 安全性
参考	海外	P391	I	健康成人	38	投与開始 1 日目に生理食塩水を単回皮下投与した後、7 日間以上の間隔をあけて本薬 4.5 $\mu$ g/kg を単回皮下投与	QTc 間隔 安全性
		P392	I	健康成人	13	投与開始 1 及び 16 日目にカフェイン 200mg、ミダゾラム 2mg 及びトルブタミド 500mg を経口投与、投与開始 3 及び 18 日目にデシンプラミン 50mg を経口投与、並びに投与開始 8 及び 15 日目に本薬 3.0 $\mu$ g/kg を皮下投与	安全性 PK
		P350	I	健康成人及び腎機能障害患者	25	本薬 4.5 $\mu$ g/kg を単回皮下投与	安全性 PK
		P04831	I	悪性黒色腫の術後患者	32	投与開始 8 週間は本薬 6 $\mu$ g/kg、その後 3 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与	安全性 PK
		C/197-188	I	固形癌患者	70	第 12 週目まで本薬 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0 又は 7.5 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与	安全性 PK
		C/197-349	I / II	固形癌患者	29	本薬 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0 又は 7.5 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与	安全性
		C/198-135	II / III	悪性黒色腫の術後患者	①63 ②63	①本薬 6 $\mu$ g/kg を 2 年間週 1 回皮下投与 ②投与開始 4 週間は IFN $\alpha$ -2b 20MIU/m <sup>2</sup> を週 5 日静脈内投与、その後 IFN $\alpha$ -2b 10MIU/m <sup>2</sup> を第 48 週目まで週 3 日皮下投与	安全性

PK：薬物動態、IFN  $\alpha$ -2b：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、MIU：百万国際単位

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : P370 試験< 年 月 ~実施中 [データカットオフ : 年 月 日] >)

Stage II 及び III の悪性黒色腫の術後患者（目標症例数：9 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施され

た。

用法・用量は、投与開始 8 週間は本薬 6 $\mu$ g/kg、その後 3 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与し、画像評価に基づく遠隔転移の出現又は治験中止基準に合致しない限り 252 週まで継続することとされた。

本試験に登録された 9 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

投与開始 8 週間は用量制限毒性（以下、「DLT」）評価期間とされ、忍容性が評価された。DLT が認められた患者は 2/9 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（いずれも Grade 3）、及び ALT 増加（Grade 3）/網膜症（Grade 1）各 1 例）であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## (2) 海外臨床試験

### 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：EORTC18991 試験＜2000 年 7 月～2006 年 8 月＞）

StageⅢの悪性黒色腫の術後患者（目標症例数：1,200 例\*）を対象に、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性を経過観察と比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 101 施設で実施された。

\*：試験計画時点では、経過観察群の 4 年無遠隔転移生存期間（DMFS）率を 30%と仮説設定したことから、目標症例数は 900 例と設定された。しかし、本試験と同様の患者を対象に IFN  $\alpha$ -2b と経過観察の有効性等を比較検討する目的で実施された EORTC18925 試験の経過観察群の 4 年 DMFS 率が 35.4%であることが判明し、本薬群と経過観察群との比較の検出力を担保するために、治験実施計画書が改訂（ $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月  $\blacksquare$  日付け）され、目標症例数が 1,200 例に変更された。

用法・用量は、投与開始 8 週間は本薬 6 $\mu$ g/kg、その後 3 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与し、画像評価に基づく遠隔転移の出現又は治験中止基準に合致しない限り 252 週まで継続することとされた。

本試験では、無作為化された 1,256 例（本薬群 627 例、経過観察群 629 例）全例が、intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が、安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、開始時点では独立評価委員会（以下、「IRC」）判定\*に基づく無遠隔転移生存期間（以下、「DMFS」）と設定されたが、DMFS よりも局所治療の介入の影響を受けない無再発生存期間（以下、「RFS」）が有効性の指標としてより適切であると判断され、主要評価項目が DMFS から RFS に変更された。なお、データベース固定前の  $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月  $\blacksquare$  日に、当該変更を行う目的で統計解析計画書（Data Analysis Plan、以下、「DAP」）が修正されたものの、治験実施計画書は改訂されなかった。

\*：IRC は直接画像を評価せず、治験責任医師判定による評価結果を記載したデータベースから患者の割付け情報を削除したデータベースを基に、IRC が治験責任医師の評価に矛盾がないか評価した。

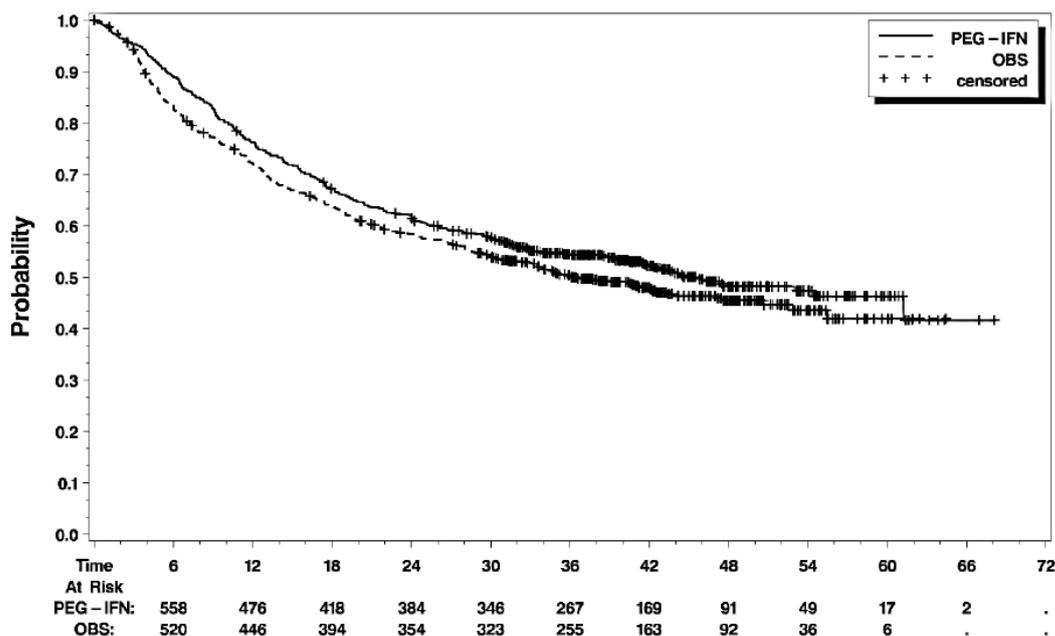
本試験では、503 件（目標イベント数は 576 件）の DMFS イベントが発生した時点で有効性の評価を目的とした中間解析が実施され、独立データモニタリング委員会から試験の継続が勧告された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan & DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数が用いられた。

有効性について、治験実施計画書において主要評価項目とされた IRC 判定に基づく DMFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

DMFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2006 年 3 月 31 日データカットオフ)

	本薬 (PEG-IFN) 群	経過観察 (OBS) 群
例数	627	629
イベント数 (%)	304 (48.5)	325 (51.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	45.5 [38.6, NE]	36.1 [30.1, 47.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.88 [0.75, 1.03]	
p 値 (両側) *2, *3	0.1071	

CI : 信頼区間、NE : 推定不能、\*1 : 非層別化 Cox 回帰、\*2 : 非層別 log-rank 検定、\*3 : 有意水準両側 0.05



DMFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2006 年 3 月 31 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 21 例 (本薬群 5 例、経過観察群 16 例) に認められた。このうち、病勢進行による死亡例 (本薬群 2 例、経過観察群 14 例) を除く患者の死因は、本薬群の心血管系疾患 2 例、飛行機事故 1 例、経過観察群で殺人及び感染各 1 例であった。なお、本試験では本薬との因果関係の有無に関する情報は収集されなかったため、因果関係は不明とされた。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人及び腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出され、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1.1 : P391 試験< 年 月 ~ 月 >)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : P392 試験< 年 月 ~ 月 >)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : P350 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

(2) 海外臨床試験

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : P04831 試験<2007 年 3 月~2012 年 7 月>)

Stage II B~III の悪性黒色腫の術後患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。  
安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : C/I97-188 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

固形癌患者 (目標症例数 : 18~24 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 70 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

投与開始 12 週間が DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。3.0 $\mu$ g/kg 群で 1/4 例 (血中クレアチニン増加/水腎症/腎機能不全/精神状態変化/代謝性アシドーシス (いずれも Grade 3) 1 例)、6.0 $\mu$ g/kg 群で 1/29 例 (精神状態変化/腎不全 (いずれも Grade 3) 1 例)、7.5 $\mu$ g/kg 群で 4/25 例 (嗜眠 (Grade 3) 2 例、ビリルビン増加 (Grade 4) 及び悪心/嘔吐/脱水 (いずれも Grade 3) 各 1 例) に DLT が認められたことから、最大耐量 (以下、「MTD」) は 6.0 $\mu$ g/kg/週とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 3) 海外第 I / II 相試験 (継続投与) 試験 (5.3.3.2.4 : C/I97-349 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

C/I97-188 試験において、画像評価により WHO 基準に基づく安定 (SD) 以上の効果が得られた患者を対象に、引き続き本薬を投与した場合の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録された 29 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 4) 海外第 II / III 相試験 (5.3.5.1.5 : C/I98-135 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

Stage III の悪性黒色腫の術後患者 (目標症例数 : 450 例) を対象に、本薬及び IFN  $\alpha$ -2b の安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 55 施設で実施された。

本試験に登録された 126 例 (本薬群 63 例、IFN  $\alpha$ -2b 群 63 例) 全例に本薬又は IFN  $\alpha$ -2b が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、悪性黒色腫における術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、Stage III の悪性黒色腫の術後患者を対象とした海外第 III 相試験 (EORTC18991 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、日本人の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性については、Stage II 及び III の悪性黒色腫の術後患者を対象として実施された国内第 I 相試験 (P370 試験) では有効性の評価は実施されておらず、日本人患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性に関する臨床試験成績は提出されていないが、以下に示す検討の結果、EORTC18991 試験成績を基に評価することは可能であると判断した。日本人患者における本薬の安全性については、EORTC18991 試験及び P370 試験を中心に評価する方針とした。

#### EORTC18991 試験の利用可能性について

国内市販製剤と EORTC18991 試験で主に使用された 300 及び 600 $\mu$ g 製剤との間で BE を示すデータは得られていない (「(i) <審査の概略> 製剤の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響について」の項参照)。機構は、製剤間の PK の差異が本薬の有効性及び安全性に及

ばす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、150 $\mu$ g 製剤と 300 及び 600 $\mu$ g 製剤との間における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の差異は、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

- 本薬の PK の個体間変動は大きく ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  の変動係数はそれぞれ 37~63 及び 34~49%)、本薬 6 $\mu$ g/kg を投与した際の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168hr}$  の個別値の分布範囲は各製剤間で概ね重なっていると考えること (「(i) <審査の概略> 製剤の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響について」の項参照)。
- 海外第 I 相試験 (C/197-188 試験及び C97-187 試験)、国内第 I 相試験 (P370 試験) 及び海外第 I 相試験 (P04831 試験) における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  を三分位点で分割した部分集団別の発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、悪心、悪寒、頭痛及び注射部位反応の発現率を比較した結果、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168hr}$  と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。
- 150 $\mu$ g 製剤投与時に本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  が高値を示した患者において、安全性上の懸念は認められなかったこと。
- 本薬の有効性が検証された EORTC18991 試験で使用された 300 及び 600 $\mu$ g 製剤投与時と比較して、150 $\mu$ g 製剤投与時では本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-168h}$  が高値を示す傾向が認められていることから、300 及び 600 $\mu$ g 製剤投与時と比較して、150 $\mu$ g 製剤投与時の有効性が劣る可能性は低いと考えること。

また、機構は、日本人の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性について、海外臨床試験成績を基に評価することが可能かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の検討の結果、悪性黒色腫の病期分類、術後補助療法の対象患者及び治療成績が国内外で類似していること等から、日本人の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性について、海外臨床試験 (EORTC18991 試験) 成績を基に評価することは可能と考える。

- ① 悪性黒色腫の臨床病期分類について：  
悪性黒色腫の病期分類には、国内外いずれも American Joint Committee on Cancer (以下、「AJCC」) 分類が用いられている。
- ② Stage II 及び III の悪性黒色腫患者での手術について：  
国内外の代表的な診療ガイドラインにおいて、Stage II の悪性黒色腫患者に対して原発巣切除を行うこと、Stage III の悪性黒色腫患者に対して原発巣切除及び根治的リンパ節郭清を実施することが推奨されており、原発巣の切除範囲及び根治的リンパ節郭清の範囲に差異はないことから、Stage II 及び III の悪性黒色腫患者に対する手術方法に国内外の差異はない。
- ③ 術後補助療法の対象及び術後補助療法レジメンについて：  
海外の代表的な診療ガイドライン (米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma (v.2.2015) (以下、「NCCN ガイドライン」) 及び欧州臨床腫瘍学会の悪性黒色腫診療ガイドライン (ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii86-91)) (以下、「ESMO ガイドライン」)) において、Stage II B~III の悪性黒色腫患者に対して IFN  $\alpha$ -2b が、Stage III の悪性黒色腫患者に対して本薬が推奨されている。一方、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 1 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2007 年) (以下、「国内診療ガイドライン」) においては、Stage III の悪性黒色腫患者に対してダカルバジン、ニムスチン塩酸塩及びビンクリスチン硫酸塩の併用投与にインターフェロン ベータの局所投与を併用する治療 (以下、「DAV-Feron レジメン」) が、Stage II B~III の悪性黒色腫患者に対して本邦では承認されていないものの、IFN  $\alpha$ -2b が推奨されている。

④ 悪性黒色腫の予後について：

AJCC 分類ごとの 5 年生存率は、欧米と本邦での手術成績が概して類似していることが報告されている（癌と化学療法 2006; 33: 1386-91）。

機構は、以下のように考える。

国内市販製剤と EORTC18991 試験で主に使用された 300 及び 600 $\mu$ g 製剤との間で BE を示すデータは得られていないものの、①上記の申請者の説明を考慮すると、製剤の差異が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられること、②悪性黒色腫における術後補助療法として、本薬の臨床的意義が認められること（「(2) 臨床的位置付けについて」の項参照）等から、国内市販製剤とは異なる 300 及び 600 $\mu$ g 製剤が主に使用された EORTC18991 試験の結果に基づき、悪性黒色腫における術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性について、一定の評価を行うことは可能と判断した。ただし、①臨床試験で使用された製剤と国内市販製剤との間で BE が検討されていないこと、及び②臨床試験で使用された製剤と比較して国内市販製剤を投与した際の本薬の曝露量が高値を示す可能性があることについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、国内外の悪性黒色腫の 5 年生存率について、申請者が提示した調査結果は、調査方法の差異、術後補助療法の内容等が不明確であり、厳密に比較することは困難と考える。また、悪性黒色腫の診断と治療に関する医療環境は、国内外で完全に同一とまでは言えないと考える。しかしながら、国内外における悪性黒色腫の手術及び術後補助療法の対象患者は類似しており、日本人の悪性黒色腫患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性について、EORTC18991 試験成績を基に評価することは可能と考える旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

## (2) 臨床的位置付けについて

海外の診療ガイドラインにおける悪性黒色腫患者に対する術後補助療法としての本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、国内診療ガイドライン、国内の腫瘍学の教科書である新臨床腫瘍学 改訂第 3 版（南江堂、2012 年）等において、本薬に関する記載は認められなかった。

### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン：EORTC18991 試験の結果から、Stage III の悪性黒色腫の術後患者に対する術後補助療法として、本薬は推奨される。ただし、本薬による無病生存期間の延長は認められるが、全生存期間（以下、「OS」）の延長は認められない。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2014 年 11 月 7 日版)：EORTC18991 試験の結果から、Stage III の悪性黒色腫の術後患者に対する術後補助療法として、本薬は推奨される。
- ESMO ガイドライン：EORTC18991 試験の結果から、Stage III の悪性黒色腫の術後患者に対する術後補助療法として、本薬は推奨される。

### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA)：EORTC18991 試験のフォローアップ解析の結果（追跡期間中央値 7.6 年）、経過観察群に対する本薬群の RFS のハザード比 [95%CI] は 0.87 [0.76, 1.00]）であった旨が記載されている（J Clin Oncol 2012; 30: 3810-18）。

機構は、悪性黒色腫における本薬の臨床的位置付け等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

StageⅢの悪性黒色腫の術後患者を対象としたEORTC18991試験の結果（「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項参照）から、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、日本人患者を対象として実施されたP370試験の■■■年■■■月■■■日のデータカットオフ時点において、局所再発又は所属リンパ節再発が認められたのは1/9例のみであり、日本人患者において、明確に本薬の有効性が劣る結果は得られていないこと、及び日本人患者と外国人患者における安全性に大きな差異はないこと（「(4) 安全性について」の項参照）から、本薬は日本人患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明に加え、下記の点も考慮すると、EORTC18991試験において本薬投与により得られた結果には臨床的意義があり、日本人の悪性黒色腫患者の術後補助療法における治療選択肢の一つとして、本薬は位置付けられると判断した。

- 悪性黒色腫は予後不良の疾患であり、かつ悪性黒色腫患者の術後補助療法における治療選択肢は極めて限られていること。
- 国内診療ガイドラインにおいて、StageⅢの悪性黒色腫における術後補助療法として、IFN  $\alpha$ -2b及びDAVFeronレジメンが推奨されているものの、IFN  $\alpha$ -2bについては本邦未承認であり、また、DAVFeronレジメンについては比較臨床試験成績が得られていないことに加えて、白血病等の二次発癌の発現が報告されていること。

### (3) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、悪性黒色腫の術後患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 1) 対照群の設定について

機構は、EORTC18991試験における対照群として経過観察を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は、EORTC18991試験の開始時点（2000年7月）において、悪性黒色腫の術後患者に対する標準的な術後補助療法はなかったことから、当該試験における対照群として経過観察を設定したことは適切であった旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 2) 有効性の評価項目について

EORTC18991試験の主要評価項目は、開始時点ではIRC判定によるDMFSと設定されたが、IRC判定によるRFSに変更された（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外臨床試験」の項参照）。

申請者は、EORTC18991試験の対象患者における主要評価項目として「IRC判定によるRFS」を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

RFSは、局所再発、所属リンパ節転移、遠隔転移及び死亡の発現をイベントとして取り扱う旨が規定されている。悪性黒色腫の術後患者において、RFSの延長は、再発までの期間が延長することにより、患者の身体機能及び生活の質（QOL）の維持につながると考えられることから、臨床的に意義がある。また、EORTC18991試験の試験開始時点では、主要評価項目としてDMFSを設定していた。DMFSは、遠隔転移の発現及び死亡をイベントとして扱うことから、本薬のみでなく、局所再発又は所属リンパ節転移巣に対する外科的手術又は放射線治療等の影響を受ける可能性がある一方、RFSは、当該治療介入の影響を受けないため、本薬の有効性を評価するという観点において、RFSはDMFSよりも適切な評価項目であると考えられる。

以上より、本薬の有効性を評価する上で、EORTC18991 試験の主要評価項目として IRC 判定による RFS を設定したことは適切であったと考える。なお、当該主要評価項目の変更手続きに関して、DAP は改訂された一方で、治験実施計画書は改訂されなかった理由・経緯については、EORTC18991 試験は European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) が実施した臨床試験であること等から、不明である。

機構は、以下のように考える。

悪性黒色腫の術後患者における主な治療目的は延命であることから、本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。しかしながら、当該疾患領域では、延命効果が検証された治療法のみならず、RFS の延長等により臨床的意義が明確に示された治療選択肢自体が極めて限られていることを考慮すると、悪性黒色腫の術後患者において RFS が延長することには一定の臨床的意義があり、IRC 判定による RFS の結果に基づき本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

また、EORTC18991 試験において主要評価項目の変更が行われているが、下記の点を考慮すると、当該試験の主要評価項目の変更には問題があり、本薬の有効性評価にあたっては、本来の主要評価項目である DMFS の結果も確認する必要があると判断した。

- 一般に、試験途中での主要評価項目の変更については、結論の信頼性に関わるため、試験の計画段階において慎重に検討すべきであること。
- 主要評価項目は試験の目的に直結した証拠を与えるものであることから、治験実施計画書に明確に規定されていなければならないこと。

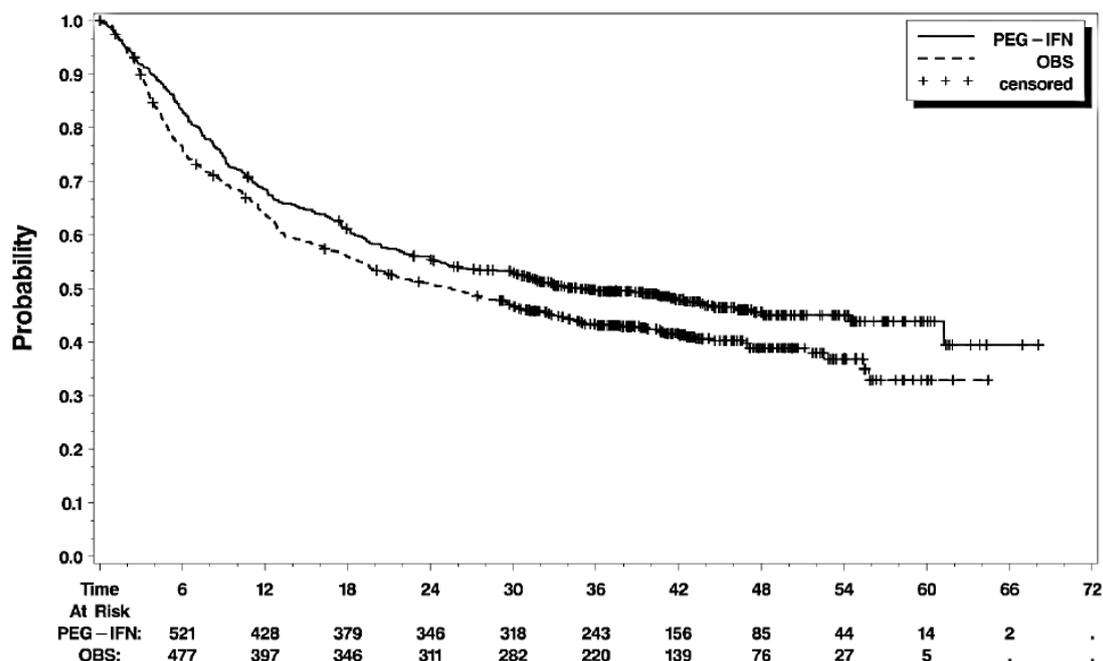
以上より、EORTC18991 試験に基づく本薬の有効性評価においては、RFS の結果を中心に評価し、DMFS 及び OS の結果についても確認することとした。

### 3) 有効性の評価結果について

EORTC18991 試験について、DAP において主要評価項目とされた IRC 判定に基づく RFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

RFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2006 年 3 月 31 日データカットオフ)		
	本薬 (PEG-IFN) 群	経過観察 (OBS) 群
例数	627	629
イベント数 (%)	328 (52.3)	368 (58.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	34.8 [26.1, 47.4]	25.5 [19.6, 30.8]
ハザード比 [95%CI] *1		0.82 [0.71, 0.96]
p 値 (両側) *2		0.0108

CI : 信頼区間、\*1 : 非層別化 Cox 回帰、\*2 : 非層別 log-rank 検定



RFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2006 年 3 月 31 日データカットオフ)

機構は、EORTC18991 試験のフォローアップ解析 (フォローアップ期間 7.6 年) の結果、RFS について、経過観察群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長は示されなかった旨が報告されていること (J Clin Oncol 2012; 30: 3810-8) から、当該フォローアップ解析の位置付け及び結果の解釈について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

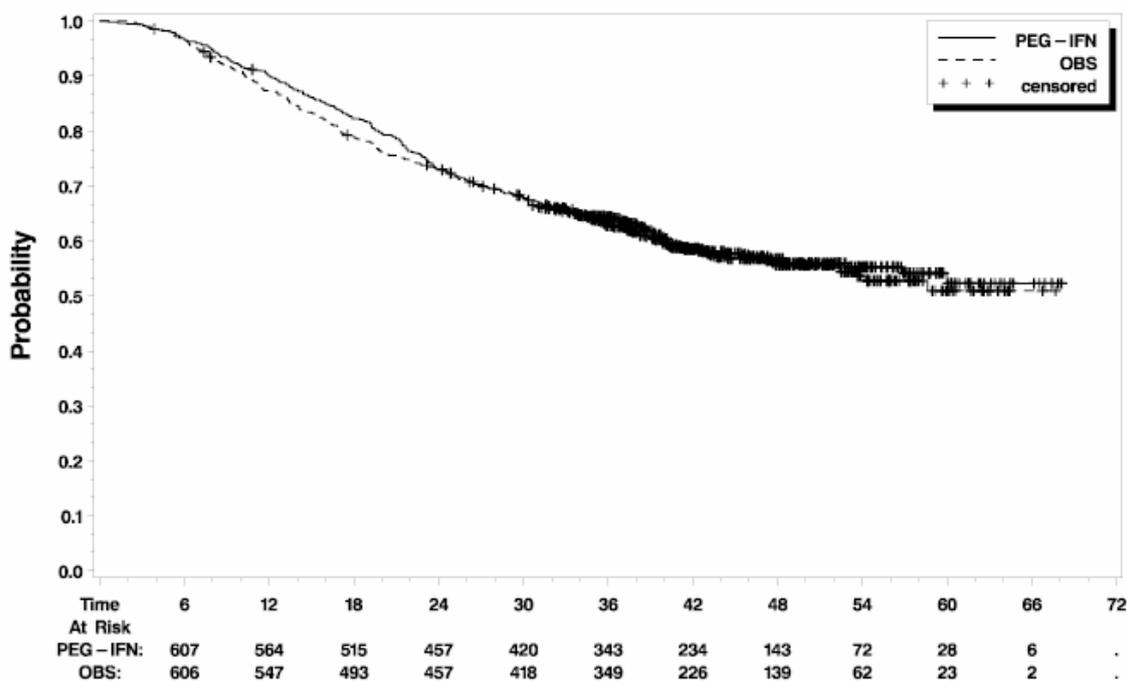
本フォローアップ解析は、事前に計画されていない補足的な位置付けの解析であり、当該解析結果に基づき本薬の有効性について結論付けることは困難である。なお、本フォローアップ解析の結果 (ハザード比 [95%CI] : 0.87 [0.76, 1.00]、RFS の中央値 : 本薬群 3.0 年、経過観察群 2.2 年) は、主解析 (2006 年 3 月 31 日データカットオフ) の結果と同様の傾向であったと考える。

また、副次評価項目の一つとされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の解析結果 (ITT 集団、2006 年 3 月 31 日データカットオフ)

	本薬 (PEG-IFN) 群	経過観察 (OBS) 群
例数	627	629
イベント数 (%)	262 (41.8)	263 (41.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [56.8, NE]	NE [52.5, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.98 [0.82, 1.16]	
p 値 (両側) *2	0.7811	

CI : 信頼区間、NE : 推定不能、\*1 : 非層別化 Cox 回帰、\*2 : 非層別 log-rank 検定



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2006 年 3 月 31 日データカットオフ)

次に、機構は、DMFS (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外臨床試験」の項参照) 及び OS において統計学的に有意な差が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DMFS について、EORTC18991 試験の経過観察群の 4 年 DMFS 率は 40%と想定していたものの、実際には 55%であったことから、計画された症例数では本薬群と経過観察群の差異を検出することは困難であったと考えられる。また、局所再発又は所属リンパ節転移に対する外科的切除等の治療介入が行われたため、DMFS に対する本薬の効果が減衰した可能性があることが考えられる。

OS について、EORTC18991 試験では、試験計画時点で統計学的な検出力が十分確保されていなかったことから、OS の統計学的に有意な延長を示すことは困難であったと考えられる。

機構は、以下のように考える。

EORTC18991 試験の治験実施計画書において主要評価項目とされた IRC 判定による DMFS について、経過観察群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められなかったことから、EORTC18991 試験において本薬の有効性は厳密には検証されていないと考える。また、IRC 判定による RFS については、多重性の懸念等から、厳密な統計学的な評価が困難であるとする。

しかしながら、下記の点及び「(2) 臨床的位置付けについて」の項における検討を考慮すると、悪性黒色腫の術後患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと判断した。ただし、EORTC18991 試験のフォローアップ解析結果については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- IRC 判定による RFS について、経過観察群と比較して本薬群で延長が示され、かつ得られた RFS の延長効果は臨床的に意義があるものとする。
- OS 及び DMFS について、経過観察群と比較して本薬群で明らかに下回る傾向は認められなかったこと。

(4) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、悪性黒色腫の術後患者と既承認の効能・効果における本薬の安全性プロファイルに明らかな差異はなく、悪性黒色腫の術後患者で新たな問題となる有害事象の発現は認められていないことから、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

また、機構は、日本人の悪性黒色腫の術後患者における本薬の使用経験は限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考えます。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、EORTC18991 試験において認められた安全性情報を基に、悪性黒色腫の術後患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

EORTC18991 試験において、本薬群及び経過観察群の安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要	
	例数 (%)	
	本薬群 627 例	経過観察群 629 例
全有害事象	608 (97.0)	495 (78.7)
Grade 3 又は 4 の有害事象	303 (48.3)	103 (16.4)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤な有害事象	192 (30.6)	82 (13.0)
投与中止に至った有害事象*	181 (28.9)	1 (0.2)

\*: EORTC18991 試験では有害事象による本薬の減量、休薬及び投与中止に関する情報が収集されなかったため、本薬の投与中止となった日の前後 14 日及び死亡日の 14 日前までに報告された有害事象を投与中止に至った有害事象として集計した。

本薬群で経過観察群よりも発現率が 30%以上高かった有害事象は、全 Grade では、悪心（本薬群：62.5%、経過観察群：10.8%、以下同順）、悪寒（59.8%、6.0%）、疲労（91.7%、40.2%）、注射部位反応（59.6%、0%）、発熱（72.4%、8.4%）、ALT 増加（74.6%、24.4%）、AST 増加（74.6%、24.4%）、食欲不振（66.5%、13.2%）、筋肉痛（64.9%、22.2%）、味覚異常（37.0%、1.3%）、頭痛（68.1%、19.0%）、うつ病（57.3%、24.3%）、脱毛症（33.0%、0.8%）及び剥脱性発疹（34.3%、4.1%）であった。本薬群で経過観察群よりも発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疲労（15.5%、1.1%）、ALT 増加（10.0%、1.0%）、AST 増加（10.0%、1.0%）及びうつ病（6.2%、0.5%）であった。

また、本薬群で経過観察群よりも発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、疲労（6.4%、0.2%）、ALT 増加（3.2%、0%）及び AST 増加（3.2%、0%）であった。

機構は、悪性黒色腫の術後患者と既承認の効能・効果の患者における本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EORTC18991 試験の本薬群と、日本人 C 型代償性肝硬変患者を対象とした JPC-02-320-34 試験（以下、「34 試験」）の本薬とリバビリンとの併用投与群（以下、「本薬/リバビリン併用群」）を比較した。なお、34 試験における本薬の用法・用量は 1.5µg/kg を週 1 回皮下投与であり、リバビリン（1 日用量 600mg、800mg 又は 1,000mg）経口投与と併用された。

34 試験の本薬/リバビリン併用群と比較して EORTC18991 試験の本薬群で発現率が 30%以上高かった有害事象は、疲労（EORTC18991 試験の本薬群 91.7%、34 試験の本薬/リバビリン併用群 0%、以下同順）、悪寒（59.8%、0%）、注射部位反応（59.6%、0%）、うつ病（57.3%、

3.0%)、ALT 増加 (74.6%、39.4%)、剥脱性発疹 (34.3%、0%) 及び AST 増加 (74.6%、42.4%) であった。一方、EORTC18991 試験の本薬群と比較して 34 試験の本薬/リバビリン併用群で発現率が 30%以上高かった有害事象は、ヒアルロン酸増加 (0%、93.9%)、リンパ球数減少 (0%、93.9%)、白血球数減少 (0.2%、93.9%)、好中球数減少 (0.3%、93.9%)、赤血球数減少 (0.3%、84.8%)、倦怠感 (0.5%、81.8%)、臨床検査値異常 (0%、78.8%)、ヘモグロビン減少 (4.1%、81.8%)、ヘマトクリット減少 (1.4%、78.8%)、血小板数減少 (0.2%、75.8%)、抱合ビリルビン増加 (0%、60.6%)、網状赤血球百分率増加 (0%、54.5%)、不眠症 (2.4%、48.5%)、発疹 (0%、39.4%)、注射部位紅斑 (0%、36.4%)、血中アミラーゼ増加 (0%、33.3%)、血中ビリルビン増加 (13.1%、45.5%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 $\gamma$ -GTP」) 増加 (7.2%、39.4%)、好酸球数増加 (0%、30.3%)、好塩基球数増加 (0%、30.3%) 及び血中非抱合ビリルビン増加 (0%、30.3%) であった。

EORTC18991 試験で新たに認められた発現率が 10%以上の有害事象は、悪寒 (59.8%)、注射部位反応 (59.6%)、剥脱性発疹 (34.3%)、嗅神経障害 (22.2%) 及び錯感覚 (19.3%) であり、当該有害事象は概ね Grade 2 以下であった。

また、34 試験の本薬/リバビリン併用群と比較して P370 試験で発現率が 30%以上高かった有害事象は、悪寒 (P370 試験 66.7%、34 試験 0%、以下同順)、注射部位反応 (66.7%、0%)、ALT 増加 (88.9%、39.4%)、AST 増加 (88.9%、42.4%)、疲労 (44.4%、0%)、高トリグリセリド血症 (44.4%、0%)、体重減少 (55.6%、18.2%)、上気道感染 (33.3%、0%) 及び関節痛 (88.9%、57.6%) であった。一方、P370 試験と比較して 34 試験の本薬/リバビリン併用群で発現率が 30%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎 (0%、30.3%)、好塩基球数増加 (0%、30.3%)、血中非抱合ビリルビン増加 (0%、30.3%)、好酸球数増加 (0%、30.3%)、血中アミラーゼ増加 (0%、33.3%)、発疹 (0%、39.4%)、血中ビリルビン増加 (0%、45.5%)、網状赤血球百分率増加 (0%、54.5%)、抱合ビリルビン増加 (0%、60.6%)、リンパ球数減少 (22.2%、93.9%)、ヘマトクリット減少 (0%、78.8%)、臨床検査異常 (0%、78.8%)、ヘモグロビン減少 (0%、81.8%)、赤血球数減少 (0%、84.8%) 及びヒアルロン酸増加 (0%、93.9%) であった。また、投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 (11.1%、0%)、AST 増加 (11.1%、3.0%) 及びヘモグロビン減少 (0%、12.1%) であり、休薬又は減量に至った有害事象は、ヘモグロビン減少 (0%、27.3%)、ALT 増加 (22.2%、0%)、AST 増加 (11.1%、0%)、体重減少 (22.2%、0%) 及び高トリグリセリド血症 (11.1%、0%) であった。また、P370 試験のみで認められた Grade 3 以上の有害事象は、高トリグリセリド血症 (22.2%) 及び疲労 (11.1%) であり、いずれも既知の有害事象であった。

さらに、既承認の効能・効果を対象とした本薬の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果と EORTC18991 試験で得られた本薬群の安全性情報を比較した結果、EORTC18991 試験において新たに認められた有害事象は、上記以外では筋痛 (64.9%) のみであり、当該事象は概ね Grade 2 以下であった。

以上より、既承認の効能・効果の患者と比較して、悪性黒色腫の術後患者で発現率が高い事象があるものの、いずれの事象も本薬で特徴的な既知の事象であり、新たに注意すべき安全性上の問題は認められなかったと考える。

機構は、以下のように考える。

経過観察群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、注意が必要であると考えられるものの、当該事象は、本薬に特徴的な事象と認識されている既知の有害事象であった。以上より、悪性黒色腫の術後患者に対して本薬を投与した際の有害事象は、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、十分に管理可能であり、本薬の投与は忍容可能と判断した。ただし、既承認の効能・効果の患者と比較して悪性黒色腫の術後患者で発現率が高かった有害事象の発現率等については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 国内外の安全性の差異について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

P370 試験における日本人患者の安全性と EORTC18991 試験における外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

	国内外の安全性の概要 (P370 試験及び EORTC18991 試験)	
	例数 (%)	
	P370 試験	EORTC18991 試験
	9 例	本薬群 627 例
全有害事象	9 (100)	608 (97.0)
Grade 3 又は 4 の有害事象	8 (88.9)	303 (48.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)
重篤な有害事象	0	192 (30.6)
投与中止に至った有害事象	4 (44.4)	181 (28.9)
休薬又は減量に至った有害事象	4 (44.4)	不明*

\* : EORTC18991 試験では有害事象による本薬の減量、休薬及び投与中止に関する情報は収集されなかった。

EORTC18991 試験の本薬群と比較して P370 試験で発現率が 30%以上高かった有害事象は、白血球数減少 (P370 試験 100%、EORTC18991 試験の本薬群 0.2%、以下同順)、好中球数減少 (100%、0.3%)、倦怠感 (66.7%、0.5%)、血小板数減少 (55.6%、0.2%)、体重減少 (55.6%、8.5%)、高トリグリセリド血症 (44.4%、0%)、関節痛 (88.9%、48.8%)、上気道感染 (33.3%、0.5%) 及び口内炎 (33.3%、2.1%) であった。一方、P370 試験と比較して EORTC18991 試験の本薬群で発現率が 30%以上高かった有害事象は、うつ病 (0%、57.3%)、疲労 (44.4%、91.7%) 及び剥脱性発疹 (0%、34.3%) であった。また、EORTC18991 試験の本薬群と比較して P370 試験で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (22.2%、10.0%)、AST 増加 (22.2%、10.0%)、好中球数減少 (77.8%、0.3%)、白血球数減少 (22.2%、0%) 及び高グリセリド血症 (22.2%、0%) であった。一方、P370 試験と比較して EORTC18991 試験の本薬群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

検討された日本人患者数は限られており、本薬の安全性に関する国内外差を検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象には注意が必要であり、日本人患者における有害事象の発現状況については、資材等により適切に情報提供する必要があると考える。しかしながら、当該事象はいずれも既承認の効能・効果において認められている事象であり、また、死亡に至った有害事象はなく、いずれも休薬、減量、投与中止等により管理可能であったことから、日本人患者においても本薬は忍容可能と考える。

以下の項では、本薬による精神神経障害は投与初期のみでなく長期投与後にも発現することが報告されており (重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤惹起性うつ病 (厚生労働省 平成 20 年 6 月))、悪性黒色腫の術後患者では既承認の効能・効果と比較して本薬の投与期間がより長期となることが想定されることから、精神神経障害について検討を行った。また、申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、インフルエンザ様症状に対するアセトアミノフェンの予防投与を行う新たな注意喚起の案を提示していることから、インフルエンザ様症状についても検討を行った。

## 3) 精神神経障害 (うつ病等)

申請者は、本薬投与による精神神経障害について、以下のように説明している。  
精神神経障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類の「精神障害」に該当するすべての事象を集計した。

EORTC18991 試験及び P370 試験における、精神神経障害の発現状況は下表のとおりであった。

精神神経障害の発現状況 (EORTC18991 試験及び P370 試験)

基本語 (P370 試験 : MedDRA ver.16.1、EORTC18991 試験 : MedDRA ver.9.1)	例数 (%)					
	P370 試験 9 例		EORTC18991 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 627 例		経過観察群 629 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神神経障害	0	0	371 (59.1)	43 (6.9)	161 (25.6)	5 (0.8)
不眠症	2 (22)	0	15 (2.4)	1 (0.2)	5 (0.8)	0
うつ病	0	0	359 (57.3)	39 (6.2)	153 (24.3)	3 (0.5)
幻覚	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
不安	0	0	13 (2.1)	4 (0.6)	8 (1.3)	0
錯乱状態	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)
ストレス	0	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0
リビドー減退	0	0	10 (1.6)	0	0	0
パニック発作	0	0	3 (0.5)	2 (0.3)	0	0
精神病性障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
多幸気分	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
激越	0	0	1 (0.2)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	2 (0.3)	0
アルコール症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
恐怖	0	0	0	0	1 (0.2)	0

EORTC18991 試験において、重篤な精神神経障害は、本薬群でうつ病 10 例、パニック発作及び錯乱状態各 2 例、多幸気分、不眠症及び精神神経障害各 1 例、経過観察群で錯乱状態、アルコール症及びうつ病各 1 例が認められた。また、死亡に至った精神神経障害は認められなかった。本薬群における重篤な精神神経障害の発現時期 (範囲) の中央値は 99 日 (2~1,128 日) であり、既承認の効能・効果における本薬の投与期間である 48 週間を超えて新たに発現した Grade 3 以上の精神神経障害は 8 例に認められた。

また、P370 試験において、重篤な精神神経障害は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

EORTC18991 試験における精神神経障害の発現率が高いこと、及び既承認の効能・効果における本薬の投与期間 (48 週間) を超えて当該事象の発現が認められることから、本薬を投与する際にはより長期間にわたり患者の状態の十分な観察を行い、当該事象の発現に引き続き注意する必要があると考える。したがって、資材等を用いて、これまでに得られている精神神経障害の発現状況、時期等について、注意喚起する必要があると考える。

#### 4) インフルエンザ様症状

申請者は、本薬投与によるインフルエンザ様症状について、以下のように説明している。

インフルエンザ様症状として、MedDRA 基本語における発熱、悪寒、筋痛、関節痛、疲労及び頭痛を集計した。

インフルエンザ様症状の発現状況（EORTC18991 試験及び P370 試験）

基本語 (P370 試験：MedDRA ver.16.1、EORTC18991 試 験：MedDRA ver.9.1)	例数 (%)					
	P370 試験 9 例		EORTC18991 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 627 例		経過観察群 629 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
インフルエンザ様症状	9 (100)	1 (11.1)	601 (95.9)	123 (19.6)	346 (55.0)	14 (2.2)
発熱	9 (100)	0	454 (72.4)	24 (3.8)	53 (8.4)	0
悪寒	6 (66.7)	0	375 (59.8)	9 (1.4)	38 (6.0)	0
筋痛	5 (55.6)	0	407 (64.9)	23 (3.7)	140 (22.3)	3 (0.5)
関節痛	8 (88.9)	0	306 (48.8)	18 (2.9)	128 (20.3)	3 (0.5)
疲労	4 (44.4)	1 (11.1)	575 (91.7)	97 (15.5)	253 (40.2)	7 (1.1)
頭痛	5 (55.6)	0	427 (68.1)	24 (3.8)	119 (18.9)	4 (0.6)

重篤なインフルエンザ様症状は、EORTC18991 試験の本薬群で、疲労 40 例、発熱 18 例、筋痛及び頭痛各 12 例、関節痛 7 例、悪寒 2 例に認められた。また、P370 試験では重篤な事象は認められなかった。

機構は、EORTC18991 試験及び P370 試験におけるアセトアミノフェンの前投与の実施状況、前投薬の有無によるインフルエンザ様症状の発現状況等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

インフルエンザ様症状の軽減を目的として、EORTC18991 試験ではアセトアミノフェンの予防投与が推奨されたが、アセトアミノフェンの投与の有無に関する情報を収集していなかったため、当該予防投与の有無別のインフルエンザ様症状の発現状況は不明である。また、P370 試験においては、アセトアミノフェンの予防投与に加えて非ステロイド系抗炎症薬の投与及び飲水が推奨されており、実際にアセトアミノフェンが全例、非ステロイド系抗炎症薬が 7/9 例に投与されたが、当該試験において重篤な事象は認められなかった。

以上より、インフルエンザ様症状に対してアセトアミノフェンの予防的投与が推奨されると考え、当該内容について用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する予定である。ただし、非ステロイド系抗炎症薬の投与についても同様に推奨できると考える。

機構は、以下のように考える。

EORTC18991 試験において、インフルエンザ様症状の発現率が高いこと及び重篤例も認められていることから、本薬を投与する際には患者の状態の十分な観察を行い、当該事象の発現に引き続き注意する必要がある。また、本薬を含むインターフェロン製剤の投与に際しては、アセトアミノフェンのみでなく消炎解熱鎮痛剤の投与を行うことが推奨されており（C 型肝炎治療ガイドライン 第 3.2 版 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編（2014 年）、以下、「国内 C 型肝炎治療ガイドライン」）、本薬を投与する際に消炎解熱鎮痛剤の予防的投与は一般的な内容であると考ええる。

以上より、EORTC18991 試験及び P370 試験において、インフルエンザ様症状に対するアセトアミノフェン等の予防投与が推奨されていた旨は医療現場に適切に情報提供する必要があると考えるものの、EORTC18991 試験ではアセトアミノフェンの予防的投与の実施の有無に関する情報を収集しておらず、当該予防投与が当該事象の発現及び重篤化を抑制しているとする根拠は乏しいこと、並びに当該予防投与は一般的な投与であることから、敢えて用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要性は乏しいと判断した。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「悪性黒色腫における術後補助療法」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨が注意喚起されていた。

機構は、「(2) 臨床的位置付けについて」、「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「悪性黒色腫における術後補助療法」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、EORTC18991 試験の対象とされた患者の治療歴を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下のように記載整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、StageⅢの患者に投与すること。

### 本薬の投与対象について

機構は、EORTC18991 試験の対象としては StageⅢの悪性黒色腫の術後患者が設定されていた一方で、P370 試験の対象としては StageⅡ及びⅢの悪性黒色腫の術後患者が設定されていたことから、本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、海外の診療ガイドライン等において、StageⅢの悪性黒色腫の術後患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられていること（「(2) 臨床的位置付けについて」の項参照）から、本薬の推奨投与対象は、StageⅢの悪性黒色腫の術後患者であると考え。しかしながら、下記の点を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者の病期について適切に情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することを前提として、本薬の投与対象から、StageⅡの患者を除外する必要性は低いと考える。

- 国内外の診療ガイドラインにおいて、本薬には言及されていないものの、StageⅡの悪性黒色腫の術後患者に対しても StageⅢの患者と同様に術後補助療法の施行が推奨されていること。
- P370 試験では StageⅡの患者 3 例が組み入れられ、StageⅡと StageⅢの悪性黒色腫患者の間で、本薬の安全性に差異は認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、現時点では StageⅡの患者に対する本薬の有効性を示す結果は得られず、当該患者における本薬のベネフィット・リスクのバランスは明らかではないと考える。

- 悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は EORTC18991 試験であり、当該試験の対象は StageⅢの患者のみであったこと。
- StageⅡ及びⅢの患者を対象とした P370 試験では、本薬の忍容性は確認された一方、本薬の有効性は評価されていないこと。
- 国内の診療ガイドラインにおいて、悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の投与については推奨されていないこと。なお、海外ガイドラインにおいて、本薬は StageⅡの患者に対して投与が推奨されておらず、本薬が米国で承認された際に、StageⅡ AB～Ⅱ C の患者を対象に本薬の有効性を検証する目的の試験の実施が承認条件とされたことから、非盲検無作為化海外第Ⅲ相試験（EORTC18081 試験）が実施中である。

以上より、本薬の投与対象は、EORTC18991 試験の対象とされた StageⅢの悪性黒色腫の術後患者であり、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を設定した上

で、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性黒色腫の術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、StageⅢの患者に投与すること。

#### (6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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週間に1回6 $\mu$ g/kgを8週間皮下投与する（導入期）。その後、1週間に1回3 $\mu$ g/kgを、のべ最長5年間継続投与する（維持期）」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 有害事象が発現した場合の本薬の減量、休薬及び中止基準。
- 本薬の前投薬としてアセトアミノフェンの投与を推奨すること。
- 本薬の投与中は、Eastern Cooperative Oncology Group Performance status（以下、「ECOG PS」）を0又は1に維持すること。
- 中等度、高度及び末期腎障害患者においては、腎障害の程度に応じて本薬の開始投与量を調節すること。

機構は、「(ii) <審査の概略> (3) 腎機能障害患者への投与について」及び「(4) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、「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、8週目までは1日1回6 $\mu$ g/kgを週1回、9週目以降は1日1回3 $\mu$ g/kgを週1回、皮下投与する。本薬の投与に際しては、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。」と設定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- P370試験の用量調節基準を参考に、本薬の用量調節を行うこと。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 中等度以上の腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 臨床試験で設定された投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。

#### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、導入期及び維持期における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のよう

に説明している。本薬の用法・用量は、EORTC18991試験の用法・用量に基づき設定しており、EORTC18991試験における導入期及び維持期の本薬の用法・用量の設定根拠は下記のとおりであった。

##### ①導入期：

下記の臨床試験成績に基づき、第8週目までは本薬6 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与すると設定した。

- 固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（C/I97-188試験）において、本薬を12週間反復投与した際のMTDは6 $\mu$ g/kg/週と推定されたこと（「<提出された資料の概略> <参考資料> (2) 2) 海外第Ⅰ相試験」の項参照）。
- 悪性黒色腫の術後患者に対して低用量よりも高用量のIFN  $\alpha$ -2bにおいて高い有効性が期待できる旨が報告（Lancet 2001; 358: 866-9）されており、本薬6 $\mu$ g/kg/週を8週間投与した際のIFN  $\alpha$ -2bに換算した総投与量（1,440MIU/m<sup>2</sup>）は、悪性黒色腫の術後患者を対象にIFN  $\alpha$ -2bの術後補助療法の有効性が示されたEORTC1684試験（J Clin Oncol 1996; 14: 7-17）において12週間投与した際の総投与量（1,088MIU/m<sup>2</sup>）を超えること。

\*：本薬0.3 $\mu$ g/kg/週を投与した際の1週間あたりのIFN  $\alpha$ -2bの曝露量と、IFN $\alpha$ -2b 9MIU/m<sup>2</sup>/週

を投与した際の1週間あたりのIFN  $\alpha$ -2bの曝露量が同程度であったことから、本薬1 $\mu$ g/kgはIFN  $\alpha$ -2b 30MIU/m<sup>2</sup>に相当するとして換算した。

## ②維持期：

下記の臨床試験成績に基づき、第9週以降は本薬3 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与すると設定した。

- 海外第I相試験(C/I97-188試験)の継続投与試験として実施された海外第I/II相試験(C/I97-349試験)において、本薬3 $\mu$ g/kg/週を1年間以上投与した際の安全性及び忍容性が確認されたこと。
- C/I97-188試験において、12週を超えて本薬6 $\mu$ g/kgを投与した経験がなく、12週を超えて投与した場合の安全性が確立していなかったこと。
- 本薬3 $\mu$ g/kg/週を投与した際の1週間あたりのIFN  $\alpha$ -2bの曝露量は、EORTC1684試験における維持期のIFN  $\alpha$ -2bの用量(10MIU/m<sup>2</sup>)で投与した際の1週間あたりのIFN  $\alpha$ -2bの曝露量を超えること。

機構は、以下のように考える。

悪性黒色腫患者における術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験はEORTC18991試験であり、当該試験において本薬の臨床的有用性が示されたと考えること(「(2)臨床的位置付けについて」、「(3)有効性について」及び「(4)安全性について」の項参照)から、導入及び維持投与における本薬の用法・用量として、当該試験の用法・用量に基づき設定することは受け入れ可能であると判断した。

## 2) 投与期間について

申請者は、本薬の投与期間の設定根拠について、以下のように説明している。

EORTC18991試験では、下記の理由に基づき本薬の投与期間を最長5年間と設定したことから、本薬の投与期間を最長5年間と設定した。なお、EORTC18991試験では、投与期間が設定されたものの、当該設定により5年間の投与を義務付けるものではなく、患者の状態に応じて本薬の投与を休薬、減量及び中止することが優先されていた。

- 海外第II/III相試験(C/I98-135試験)において、最大26カ月間の本薬の継続投与の忍容性が確認されたこと。
- 悪性黒色腫は診断後5年以内に再発する可能性が高いと考えられること。

また、申請者は、EORTC18991試験に基づき、局所再発又は所属リンパ節転移が認められた場合には、当該再発部位等に対する外科的処置等を実施し、その後遠隔転移が認められるまでは本薬の継続投与を推奨する旨を説明していた。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与期間について、EORTC18991試験では、本薬を5年間投与することよりも、患者の状態に応じて休薬等を行うことが優先されていたことから、用法・用量の項において、本薬の投与期間を設定する必要性は低いと判断した。ただし、①EORTC18991試験において、本薬の投与期間が最長5年間と設定されていたこと、及び②局所再発又は所属リンパ節転移が認められた場合も遠隔転移が認められるまで本薬の投与が継続可能と設定されていたことについては、添付文書の臨床成績の項で適切に情報提供するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験で設定された投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。

## 3) 休薬、減量及び中止基準について

申請者は、本薬の休薬、減量、中止及び投与再開の目安について、以下のように説明し

ている。

P370 試験では、EORTC18991 試験を基に作成された米国の添付文書に基づき本薬の休薬、減量及び中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、P370 試験における設定に基づき、休薬、減量及び中止基準を設定する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬が、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって投与される薬剤であることを考慮すると、申請者の説明は概ね了承可能であり、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、休薬、減量又は投与中止を行う目安として、P370 試験における設定に基づき下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、以下の目安を参考に減量すること。

#### 休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満の場合	500/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を 1 段階下げる。
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合	50,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を 1 段階下げる。
ECOG PS	2 以上の場合	1 以下になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を 1 段階下げる。
非血液毒性	Grade 3* の場合	Grade 1 以下になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を 1 段階下げる。
	Grade 4* の場合	本薬の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本薬の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本薬の投与を中止する。

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status、\* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0 に準じる。

#### 減量の目安

投与時期	減量段階	投与量
1～8 週目の投与	通常投与量	6μg/kg
	1 段階減量	3μg/kg
	2 段階減量	2μg/kg
	3 段階減量	1μg/kg
	4 段階減量	中止
9 週目以降の投与*	通常投与量	3μg/kg
	1 段階減量	2μg/kg
	2 段階減量	1μg/kg
	3 段階減量	中止

\* : 1～8 週目に減量した場合、減量した投与量を 9 週目の開始投与量とする。

#### 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、添付文書において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

## 5) 非代償性肝疾患患者について

申請者は、非代償性肝疾患患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

非代償性肝疾患患者に対して本薬を単独投与した際の、PK 及び安全性について検討した臨床試験はない。また、国内 C 型肝炎治療ガイドライン等において、非代償性肝疾患患者に対する本薬とリバビリンとの併用投与により、肝不全、感染症等の発現率が高くなることが報告されており、米国においては、非代償性肝硬変患者に対する IFN  $\alpha$ -2b とリバビリンとの併用投与は、致命的な感染症等の有害事象が発現することが報告 (Liver Transpl 2002; 8: 350-5) されている。米国の添付文書では上記の理由等から、非代償性肝疾患患者に対する本薬の投与は禁忌に設定されている。

以上より、既承認の効能・効果では、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象としていたため、非代償性肝疾患患者は本薬の適応対象外であった一方、非代償性肝疾患を有する悪性黒色腫の術後患者に対しては、本薬が投与される可能性があることから、当該患者に対する本薬の投与を新たに禁忌に設定することが適切であると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、悪性黒色腫の術後患者を対象とした製造販売後調査を計画している。

重点調査項目としては、下記の理由等から、血液障害を設定した。

- 本薬の投与により血液障害が高頻度に発現していること。
- 既承認の効能・効果の製造販売後調査において、血液障害が重点調査項目に設定されていること。

目標症例数については、EORTC18991 試験における血液障害の発現率に基づき 100 例と設定した。

観察期間については、既承認の効能・効果における製造販売後調査等において、重篤な血液障害は概ね本薬投与開始後 1 年以内に発現していることに基づき、1 年間と設定した。

機構は、以下のように考える。

「(4) 安全性について」の項における検討の結果、EORTC18991 試験の本薬群及び P370 試験で認められた安全性プロファイルは、既承認の効能・効果で認められた安全性プロファイルと明らかな差異は認められていないものの、下記の理由から、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考ええる。

- 日本人悪性黒色腫患者に対する使用経験は極めて限られていること。
- 本薬の投与期間は、既承認の効能・効果と比較して悪性黒色腫の術後患者で、より長期間となることが想定されること。
- 本薬の投与量は、既承認の効能・効果と比較して悪性黒色腫の術後患者で、高用量であること。

観察期間について、①悪性黒色腫における術後補助療法の投与期間は最長 5 年間となることが想定されること、及び②EORTC18991 試験において、本薬の投与開始から 1 年を超えて新規に発現した重篤な有害事象が認められていることを踏まえると、申請者が設定している 1 年間より長期間を設定する必要があると考ええる。したがって、重点調査項目及

び目標症例数については、観察期間の変更を考慮した上で再検討する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (P370 試験)

有害事象は 9/9 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、9/9 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.1)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	本薬群 9 例 Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	8 (88.9)
血液及びリンパ系障害		
貧血	2 (22.2)	0
眼障害		
結膜炎	2 (22.2)	0
点状角膜炎	2 (22.2)	0
網膜症	2 (22.2)	0
胃腸障害		
便秘	2 (22.2)	0
下痢	2 (22.2)	0
悪心	6 (66.7)	0
口内炎	3 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	6 (66.7)	0
疲労	4 (44.4)	1 (11.1)
注射部位紅斑	2 (22.2)	0
注射部位そう痒感	2 (22.2)	0
注射部位反応	6 (66.7)	0
倦怠感	6 (66.7)	0
発熱	9 (100)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	3 (33.3)	0
臨床検査		
ALT 増加	8 (88.9)	2 (22.2)
AST 増加	8 (88.9)	2 (22.2)
γ-GTP 増加	2 (22.2)	0
リンパ球数減少	2 (22.2)	0
好中球数減少	9 (100)	7 (77.8)
血小板数減少	5 (55.6)	0
体重減少	5 (55.6)	0
白血球数減少	9 (100)	2 (22.2)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	4 (44.4)	0
高血糖	2 (22.2)	0
高トリグリセリド血症	4 (44.4)	2 (22.2)
低カルシウム血症	2 (22.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	8 (88.9)	0
筋肉痛	5 (55.6)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)	
	本薬群 9例	
	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害		
浮動性めまい	2 (22.2)	0
頭痛	5 (55.6)	0
精神障害		
不眠症	2 (22.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	2 (22.2)	0
口腔咽頭痛	2 (22.2)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	3 (33.3)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (22.2)	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、  
 $\gamma$ -GTP:  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/9 例 (44.4%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、網膜症 2 例 (22.2%)、ALT 増加、AST 増加、食欲減退及び倦怠感各 1 例 (11.1%) であった。当該事象はいずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991 試験)

有害事象は本薬群 608/627 例 (97.0%) 及び経過観察群 495/629 例 (78.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

なお、当該試験では本薬との因果関係に関する情報、本薬の投与中止に至った有害事象に関する情報は収集されなかった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.1)	例数 (%)			
	本薬群 627 例		経過観察群 629 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	608 (97.0)	288 (45.9)	495 (78.7)	99 (15.7)
胃腸障害				
下痢	217 (34.6)	9 (1.4)	0	0
悪心	392 (62.5)	18 (2.9)	68 (10.8)	1 (0.2)
嘔吐	155 (24.7)	5 (0.8)	0	0
全身障害及び投与局所様態				
悪寒	375 (59.8)	9 (1.4)	0	0
疲労	575 (91.7)	97 (15.5)	253 (40.2)	7 (1.1)
注射部位反応	374 (59.6)	10 (1.6)	0	0
発熱	454 (72.4)	24 (3.8)	0	0
臨床検査				
ALT 増加	468 (74.6)	63 (10.0)	154 (24.5)	6 (1.0)
AST 増加	468 (74.6)	63 (10.0)	154 (24.5)	6 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	136 (21.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	82 (13.1)	4 (0.6)	93 (14.8)	3 (0.5)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	417 (66.5)	20 (3.2)	83 (13.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害				

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.1)	例数 (%)			
	本薬群 627 例		経過観察群 629 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
関節痛	306 (48.8)	18 (2.9)	128 (20.3)	3 (0.5)
筋痛	407 (64.9)	23 (3.7)	140 (22.3)	3 (0.5)
神経系障害				
浮動性めまい	215 (34.3)	13 (2.1)	64 (10.2)	1 (0.2)
味覚異常	232 (37.0)	0	0	0
頭痛	427 (68.1)	24 (3.8)	119 (18.9)	4 (0.6)
嗅神経障害	139 (22.2)	0	0	0
錯感覚	121 (19.3)	1 (0.2)	85 (13.5)	1 (0.2)
精神障害				
うつ病	359 (57.3)	39 (6.2)	153 (24.3)	3 (0.5)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	207 (33.0)	0	0	0
剥脱性発疹	215 (34.3)	8 (1.3)	0	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群の 192/627 例 (30.6%)、経過観察群の 82/629 例 (13.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疲労 40 例 (6.4%)、ALT 増加及び AST 増加各 20 例 (3.2%)、発熱 18 例 (2.9%)、悪心 14 例 (2.2%)、頭痛及び筋痛各 12 例 (1.9%)、うつ病及び嘔吐各 10 例 (1.6%)、浮動性めまい 8 例 (1.3%)、丹毒及び関節痛 7 例 (1.1%)、発熱性好中球減少症、下痢、注射部位反応、創傷感染、 $\gamma$ -GTP 増加、呼吸困難及び剥脱性発疹各 6 例 (1.0%)、好中球減少症、胸痛、痙攣及び意識消失各 5 例 (0.8%)、腹痛、体重減少、不安及びリンパ節切除各 4 例 (0.6%)、白血球減少症、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、尿路感染、血中トリグリセリド増加、食欲不振、背部痛及び末梢性運動ニューロパシー各 3 例 (0.5%)、貧血、血小板減少症、心筋梗塞、心嚢液貯留、心室機能不全、回転性めまい、無力症、悪寒、倦怠感、創部膿瘍、偶発的過量投与、過量投与、ヘモグロビン減少、糖尿病、基底細胞癌、脳出血、記憶障害、会話障害、失神、血管迷走神経性失神、錯乱状態、パニック発作、咳嗽、肺塞栓症、多汗症、過角化、乾癬及び子宮摘出各 2 例 (0.3%)、経過観察群で創傷感染及び痙攣各 6 例 (1.0%)、腹痛 4 例 (0.6%)、心筋梗塞、背部痛、基底細胞癌、呼吸困難及び虫垂切除各 3 例 (0.5%)、リンパ節症、蜂巣炎、感染、筋骨格痛、不全片麻痺、会話障害、錯乱状態、子宮摘出、悪性腫瘍摘除、皮膚新生物切除及び深部静脈血栓症各 2 例 (0.3%) であった。

本薬の投与中止となった日の前後 14 日及び死亡日の 14 日前までに報告された有害事象は、本薬群の 181/627 例 (28.9%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止と時間的に関連する有害事象は、疲労 154 例 (24.6%)、うつ病 99 例 (15.8%)、食欲不振 90 例 (14.4%)、ALT 増加及び AST 増加各 77 例 (12.3%)、筋痛及び頭痛各 76 例 (12.1%)、悪心 74 例 (11.8%)、発熱 65 例 (10.4%)、悪寒及び関節痛各 55 例 (8.8%)、注射部位反応 50 例 (8.0%)、味覚異常 39 例 (6.2%)、浮動性めまい 36 例 (5.7%)、剥脱性発疹 33 例 (5.3%)、下痢及び嘔吐各 30 例 (4.8%)、嗅神経障害及び脱毛症各 18 例 (2.9%)、血中アルカリホスファターゼ増加 16 例 (3%)、 $\gamma$ -GTP 増加 14 例 (2.2%)、錯覚感 12 例 (1.9%)、血中ビリルビン増加及び呼吸困難各 10 例 (1.6%)、発熱性好中球減少症、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少、体重減少及び不安各 6 例 (1.0%)、尿中タンパク陽性、咳嗽及び多汗症各 5 例 (0.8%)、血中トリグリセリド増加 4 例 (0.6%)、甲状腺機能亢進症及び口内炎各 3 例 (0.5%)、心筋梗塞、甲状腺機能低下症、乾性角結膜炎、便秘、口腔内潰瘍形成、倦怠感、ヘマトクリット減少、背部痛、筋骨格系胸痛、痙攣、記憶障害、振戦、不眠症、咽喉頭疼痛、過角化及びそう痒症各 2 例 (0.3%) であった。

### (3) 海外第 I 相試験 (P391 試験)

有害事象は 38/39 例 (97.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、37/39 例 (94.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象	
器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)
	本薬群 39 例
全 Grade*	
全有害事象	38 (97.4)
胃腸障害	
悪心	10 (25.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
悪寒	21 (53.8)
熱感	10 (25.6)
発熱	31 (79.5)
臨床検査	
リンパ球数減少	12 (30.8)
筋骨格系及び結合組織障害	
筋肉痛	11 (28.2)
神経系障害	
頭痛	27 (69.2)

\*: Grade のデータは収集されていない。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/39 例 (2.6%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、尿路感染 1 例 (2.6%) であった。当該事象は本薬との因果関係が否定された。

### (4) 海外第 I 相試験 (P392 試験)

有害事象は 14/14 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、14/14 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)
	本薬群 14 例
全有害事象	14 (100)
胃腸障害	
下痢	3 (21.4)
悪心	4 (28.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
悪寒	6 (42.9)
冷感	3 (21.4)
注射部位紅斑	10 (71.4)
臨床検査	
好中球数減少	8 (57.1)
白血球数減少	3 (21.4)
筋骨格系及び結合組織障害	
背部痛	3 (21.4)
筋肉痛	7 (50.0)
神経系障害	
浮動性めまい	3 (21.4)
頭痛	9 (64.3)

\* : Grade のデータは収集されていない。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位反応 1 例 (7.1%) であった。当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。

**(5) 海外第 I 相試験 (P350 試験)**

有害事象は健康成人 12/12 例 (100%)、中等度腎機能障害患者 6/6 例 (100%) 及び高度腎機能障害患者 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.14.1)	例数 (%)		
	健康成人 12 例	中等度腎機能障害患者 6 例	高度腎機能障害患者 6 例
	全 Grade*	全 Grade*	全 Grade*
全有害事象	12 (100)	6 (100)	6 (100)
胃腸障害			
悪心	2 (16.7)	2 (33.3)	0
嘔吐	3 (25.0)	2 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態			
悪寒	9 (75.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
倦怠感	4 (33.3)	1 (16.7)	0
発熱	9 (75.0)	5 (83.3)	4 (66.7)
代謝及び栄養障害			
食欲減退	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
筋骨格系及び結合組織障害			
筋肉痛	3 (25.0)	1 (16.7)	0
神経系障害			
浮動性めまい	0	2 (33.3)	1 (16.7)
頭痛	8 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)

\*: Grade のデータは収集されていない。

重篤な有害事象は、高度腎機能障害患者 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、低血糖症 1 例 (16.7%) であった。当該事象は本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (P04831 試験)

有害事象は 32/32 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、32/32 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (100)	26 (81.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	7 (21.9)	5 (15.6)
胃腸障害		
下痢	20 (62.5)	0
悪心	23 (71.9)	0
嘔吐	8 (25.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	26 (81.3)	0
疲労	29 (90.6)	3 (9.4)
注射部位反応	13 (40.6)	1 (3.1)
発熱	27 (84.4)	0
臨床検査		
ALT 増加	8 (25.0)	4 (12.5)
好中球数減少	11 (34.4)	10 (31.3)
白血球数減少	8 (25.0)	6 (18.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	27 (84.4)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)	
	本薬群	
	全 Grade	Grade 3 以上
高トリグリセリド血症	13 (40.6)	8 (25.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	7 (21.9)	0
筋肉痛	18 (56.3)	0
神経系障害		
頭痛	23 (71.9)	0
精神障害		
不安	7 (21.9)	0
うつ病	12 (37.5)	0
不眠症	9 (28.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	12 (37.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	7 (21.9)	0
発疹	10 (31.3)	1 (3.1)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、9/32 例 (28.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心房細動 2 例 (6.3%)、心停止、緑内障、胆嚢炎、薬物過敏症、穿孔性虫垂炎、気管支炎、敗血症、下肢骨折、手首関節骨折、腎不全及び蕁麻疹各 1 例 (3.1%) であった。このうち、心房細動 2 例及び穿孔性虫垂炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 12/32 例 (37.5%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、貧血、好中球減少症、心房細動、心停止、上室性頻脈、霧視、疲労、穿孔性虫垂炎、ブドウ球菌感染、下肢骨折、高トリグリセリド血症、そう痒症及び発疹各 1 例 (3.1%) であった。このうち、好中球減少症、心房細動及び穿孔性虫垂炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (7) 海外第 I 相試験 (C/I97-188 試験)

有害事象は 0.75µg/kg 群 3/3 例 (100%)、1.5µg/kg 群 3/3 例 (100%)、3.0µg/kg 群 4/4 例 (100%)、4.5µg/kg 群 6/6 例 (100%)、6.0µg/kg 群 29/29 例 (100%) 及び 7.5µg/kg 群 25/25 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3/3 例 (100%)、3/3 例 (100%)、4/4 例 (100%)、6/6 例 (100%)、28/29 (96.6%) 及び 25/25 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.1)	例数 (%)					
	0.75µg/kg 群 3 例		1.5µg/kg 群 3 例		3.0µg/kg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	4 (100)	2 (50.0)
胃腸障害						
便秘	0	0	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0
下痢	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0
口内乾燥	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0
悪心	3 (100)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
嘔吐	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態						
無力症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
悪寒	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	4 (100)	1 (25.0)
疲労	3 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	4 (100)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.1)	例数 (%)					
	0.75µg/kg 群 3 例		1.5µg/kg 群 3 例		3.0µg/kg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	2 (66.7)	0	3 (100)	0	3 (75.0)	0
疼痛	1 (33.3)	0	0	0	2 (50.0)	0
発熱	1 (33.3)	0	3 (100)	0	3 (75.0)	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	3 (100)	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0
食欲減退	0	0	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	0	0	0	0	2 (50.0)	0
背部痛	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
神経系障害						
浮動性めまい	2 (66.7)	0	0	0	2 (50.0)	0
頭痛	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	3 (75.0)	1 (25.0)
嗜眠	0	0	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	0	0	0	0	4 (100)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	0	0	1 (33.3)	0	0	0
呼吸困難	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	0	0

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象 (続き)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.1)	例数 (%)					
	4.5µg/kg 群 6 例		6.0µg/kg 群 29 例		7.5µg/kg 群 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	0	29 (100)	16 (55.2)	25 (100)	17 (68.0)
胃腸障害						
便秘	1 (16.7)	0	10 (34.5)	0	5 (20.0)	0
下痢	2 (33.3)	0	14 (48.3)	0	18 (72.0)	0
口内乾燥	1 (16.7)	0	10 (34.5)	0	6 (24.0)	0
悪心	4 (66.7)	0	23 (79.3)	1 (3.4)	20 (80.0)	4 (16.0)
嘔吐	3 (50.0)	0	14 (48.3)	0	15 (60.0)	2 (8.0)
全身障害及び投与局所様態						
無力症	0	0	8 (27.6)	1 (3.4)	12 (48.0)	1 (4.0)
悪寒	2 (33.3)	0	18 (62.1)	1 (3.4)	21 (84.0)	2 (8.0)
疲労	1 (16.7)	0	18 (62.1)	4 (13.8)	19 (76.0)	4 (16.0)
インフルエンザ様疾患	3 (50.0)	0	7 (24.1)	0	3 (12.0)	1 (4.0)
注射部位紅斑	1 (16.7)	0	16 (55.2)	0	8 (32.0)	0
疼痛	1 (16.7)	0	5 (17.2)	1 (3.4)	13 (52.0)	1 (4.0)
発熱	2 (33.3)	0	19 (65.5)	0	18 (72.0)	1 (4.0)
代謝及び栄養障害						
食欲不振	3 (50.0)	0	15 (51.7)	0	14 (56.0)	1 (4.0)
食欲減退	1 (16.7)	0	0	0	9 (36.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	0	0	3 (10.3)	0	0	0
背部痛	2 (33.3)	0	9 (31.0)	1 (3.4)	7 (28.0)	0
神経系障害						
浮動性めまい	0	0	10 (34.5)	0	8 (32.0)	0
頭痛	0	0	17 (58.6)	3 (10.3)	17 (68.0)	1 (4.0)
嗜眠	3 (50.0)	0	7 (24.1)	1 (3.4)	3 (12.0)	2 (8.0)
精神障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.1)	例数 (%)					
	4.5µg/kg 群 6 例		6.0µg/kg 群 29 例		7.5µg/kg 群 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
不眠症	0	0	3 (10.3)	0	8 (32.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	2 (33.3)	0	13 (44.8)	0	7 (28.0)	0
呼吸困難	2 (33.3)	0	11 (37.9)	0	8 (32.0)	0

重篤な有害事象は、0.75µg/kg 群の 2/3 例 (66.7%)、1.5µg/kg 群の 1/3 例 (33.3%)、3.0µg/kg 群の 1/4 例 (25.0%)、4.5µg/kg 群の 1/6 例 (16.7%)、6.0µg/kg 群の 6/29 例 (20.7%)、7.5µg/kg 群の 12/25 例 (48.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、6.0µg/kg 群で疾患進行 3 例 (10.3%)、精神状態変化及び脱水各 2 例 (6.9%)、7.5µg/kg 群で脱水 5 例 (20.0%)、悪心 4 例 (16.0%)、低血圧、肺炎、胸痛及び嘔吐各 3 例 (12.0%)、傾眠、呼吸困難、好中球減少症及び疾患進行各 2 例 (8.0%) であった。このうち、6.0µg/kg 群の精神状態変化及び脱水各 2 例、7.5µg/kg 群の脱水及び悪心各 3 例、嘔吐及び好中球減少症各 2 例、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3.0µg/kg 群の 1/4 例 (25.0%)、6.0µg/kg 群の 3/29 例 (10.3%)、7.5µg/kg 群の 8/25 例 (32.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、6.0µg/kg 群で精神状態変化、脱水及び悪心各 2 例 (6.9%)、7.5µg/kg 群で脱水 4 例 (16.0%)、疲労、悪心及び嘔吐各 3 例 (12.0%) であった。このうち、6.0µg/kg 群の精神状態変化、脱水及び悪心各 2 例、7.5µg/kg 群の脱水 4 例、疲労、悪心及び嘔吐各 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (8) 海外第 I / II 相試験 (C/I97-349 試験)

有害事象は 0.75µg/kg 群 1/1 例 (100%)、1.5µg/kg 群 2/2 例 (100%)、3.0µg/kg 群 2/2 例 (100%)、4.5µg/kg 群 2/2 例 (100%)、6.0µg/kg 群 11/11 例 (100%) 及び 7.5µg/kg 群 11/11 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。

各群で 3 例以上に認められた有害事象は、6.0µg/kg 群で疲労 9 例 (81.8%)、注射部位紅斑、体重減少、食欲不振及び咳嗽各 5 例 (45.5%)、口内乾燥、食欲減退、筋痛及び脱毛症各 4 例 (36.4%)、貧血、上腹部痛、便秘、下痢、悪心、関節痛、背部痛、頭痛及び皮膚乾燥各 3 例 (27.3%)、7.5µg/kg 群で疲労 8 例 (72.7%)、食欲減退 7 例 (63.6%)、悪心 5 例 (45.5%)、無力症、発熱、体重減少、頭痛及び発疹各 4 例 (36.4%)、下痢、悪寒、注射部位紅斑、関節痛、感覚鈍麻、不眠症、咳嗽、脱毛症及び皮膚乾燥各 3 例 (27.3%) であった。このうち、6.0µg/kg 群の関節痛及び頭痛各 1 例、7.5µg/kg 群の発熱、関節痛、不眠症及び発疹各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、1.5µg/kg 群の 1/2 例 (50.0%)、6.0µg/kg 群の 5/11 例 (45.5%)、7.5µg/kg 群の 4/11 例 (36.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1.5µg/kg 群で疼痛、大脳萎縮及び疾患進行各 1 例 (50.0%)、6.0µg/kg 群で貧血 3 例 (27.3%)、処置、痙攣及び失神各 1 例 (9.1%)、7.5µg/kg 群で発熱、肺炎、心筋梗塞、心不全、駆出率減少、心室期外収縮、心室性頻脈、処置及び関節痛各 1 例 (9.1%) であった。このうち、6.0µg/kg 群の貧血 3 例、痙攣及び失神各 1 例、7.5µg/kg 群の心室性頻脈、処置及び関節痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7.5µg/kg 群の 3/11 例 (27.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 2 例 (18.2%)、食欲不振、体重減少、不眠症、関節痛、関節炎及び発疹各 1 例 (9.1%) であった。当該事象はいずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (9) 海外第 II / III 相試験 (C/I98-135 試験)

有害事象は本薬群 62/63 例 (98.4%) 及び IFN  $\alpha$ -2b 群 62/63 例 (98.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 62/63 例 (98.4%) 及び 61/63 例 (96.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 9.1)	例数 (%)			
	本薬群 63 例		IFN $\alpha$ -2b 群 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	62 (98.4)	35 (55.6)	62 (98.4)	38 (60.3)
投与部位障害				
注射部位反応	18 (28.6)	0	1 (1.6)	0
全身障害				
無力症	21 (33.3)	3 (4.8)	20 (31.7)	5 (7.9)
背部痛	20 (31.7)	1 (1.6)	15 (23.8)	2 (3.2)
疲労	29 (46.0)	4 (6.3)	32 (50.8)	4 (6.3)
発熱	47 (74.6)	5 (7.9)	38 (60.3)	4 (6.3)
頭痛	39 (61.9)	5 (7.9)	33 (52.4)	5 (7.9)
インフルエンザ様症候群	15 (23.8)	0	12 (19.0)	1 (1.6)
悪寒	24 (38.1)	2 (3.2)	34 (54.0)	7 (11.1)
中枢神経及び末梢神経障害				
浮動性めまい	17 (27.0)	0	8 (12.7)	1 (1.6)
胃腸障害				
腹痛	17 (27.0)	1 (1.6)	10 (15.9)	0
食欲不振	26 (41.3)	0	23 (36.5)	5 (7.9)
下痢	22 (34.9)	1 (1.6)	14 (22.2)	2 (3.2)
悪心	32 (50.8)	2 (3.2)	27 (42.9)	3 (4.8)
嘔吐	20 (31.7)	3 (4.8)	15 (23.8)	1 (1.6)
筋骨格障害				
関節痛	15 (23.8)	2 (3.2)	4 (6.3)	0
筋骨格痛	17 (27.0)	2 (3.2)	12 (19.0)	2 (3.2)
筋痛	30 (47.6)	2 (3.2)	31 (49.2)	1 (1.6)
精神障害				
うつ病	19 (30.2)	2 (3.2)	11 (17.5)	1 (1.6)
皮膚及び付属器障害				
脱毛症	16 (25.4)	0	12 (19.0)	0

重篤な有害事象は、本薬群の 45/63 例 (71.4%)、IFN  $\alpha$ -2b 群の 34/63 例 (54.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で肝酵素上昇及びリンパ節症各 3 例 (4.8%)、投与部位壊死、嘔吐、AST 増加、転移、悪心、肺炎及び新生物 NOS 各 2 例 (3.2%)、ALT 増加、片麻痺、投与部位反応、死亡、処置後疼痛、処置、失神、錯乱、痙攣、白血球数減少、下痢、血小板減少症、激越、うつ病、蜂巣炎、気管支痙攣、術後創離開、汗腺障害、尿路感染、顆粒球減少症及び好中球減少症各 1 例 (1.6%)、IFN  $\alpha$ -2b 群で肝酵素上昇 4 例 (6.3%)、嘔吐、発熱及び回転性めまい各 2 例 (3.2%)、頭痛、無力症、疲労、処置、痙攣、不全対麻痺、眼瞼下垂、女性乳癌、食欲不振、粘膜の炎症、頻脈、ALT 増加、筋力低下、筋痛、転移、膿瘍、蜂巣炎、感染、紅斑性皮疹、霧視、リンパ節症及び好中球減少症各 1 例 (1.6%) であった。このうち、本薬群の肝酵素上昇 3 例、投与部位壊死、嘔吐、ALT 増加及び悪心各 2 例、AST 増加、投与部位反応、白血球数減少、下痢、激越、うつ病、蜂巣炎、肺炎、尿路感染、顆粒球減少症及び好中球減少症各 1 例、IFN  $\alpha$ -2b 群の肝酵素上昇 3 例、回転性めまい及び嘔吐各 2 例、頭痛、無力症、疲労、発熱、食欲不振、ALT 増加、蜂巣炎、紅斑性皮疹、霧視及び好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 17/63 例 (27.0%)、IFN  $\alpha$ -2b 群の 13/63 例 (20.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群でうつ病 3 例 (4.8%)、注射部位壊死及び無力症 2 例 (3.2%)、注射部位反応、紅斑、発熱、頭痛、新生物 NOS、運動失調、痙攣、片麻痺、白血球数減少、腹痛、悪心、嘔吐、肝酵素上昇、筋痛、転移、自殺念慮、皮膚潰瘍形成、顆粒球減少症、リンパ節症及びリンパ球増加症各 1 例 (1.6%)、IFN  $\alpha$ -2b 群で肝酵素上昇 3 例 (4.8%)、無力症、発熱、転移性疾患、新生物 NOS、痙攣、女性乳癌、甲状腺機能亢進症、悪心、ALT 増加、筋骨格痛、転移、攻撃性、感染及び好中球減少症各 1 例 (1.6%) であった。このうち、本薬群のうつ病、注射部位壊死及び無力症各 2 例、注射部位反応、紅斑、発熱、頭痛、運動失調、白血球数減少、腹痛、悪心、肝酵素上昇、筋痛、自殺念慮、皮膚潰瘍形成、顆粒球減少症及びリンパ球増加症各 1 例、IFN  $\alpha$ -2b 群の肝酵素上昇 3 例、無力症、発熱、新生物 NOS、甲状腺機能亢進症、悪心、ALT 増加、攻撃性、感染及び好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 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、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。

#### 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 (5.3.3.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者 (治験依頼者) に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験責任医師が作成する業務分担の一覧表に記載のない医師による治験関連業務 (治験薬の処方) が実施されていた。
- 治験実施計画書からの逸脱 (視力検査の未実施、治験薬投与に係る規定の不遵守) があった。

治験依頼者

- 安全性情報の一部が、治験薬概要書の改訂に先立って適切な時期に、一部の治験責任医師及び実施医療機関の長に報告されていなかった。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の悪性黒色腫における術後補助療法としての一定の有効性は示され、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。本薬は、悪性黒色腫における術後補助療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討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 27 年 4 月 13 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用
〔一般名〕	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
〔申請者名〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 9 月 30 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 日付け 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、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (1) 審査方針について」の項における検討の結果、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 III 相試験 (以下、「EORTC18991 試験」) で主に使用された 300 及び 600 $\mu$ g 製剤と国内市販製剤との間で生物学的同等性を示すデータは得られていないものの、製剤の差異が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えられること等から、国内市販製剤の有効性及び安全性について、EORTC18991 試験の結果に基づき一定の評価を行うことは可能と判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (3) 有効性について」の項における検討の結果、EORTC18991 試験において、独立評価委員会判定による無再発生存期間 (以下、「RFS」) について、経過観察群と比較して本薬群で延長が示され、かつ得られた RFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること等から、本薬の悪性黒色腫における術後補助療法としての一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与により悪性黒色腫の術後患者に認められた有害事象は、既承認の効能・効果において認められる事象であり、悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

また、機構は、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、悪性黒色腫の術後患者に対して本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (2) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、EORTC18991 試験において本薬投与により得られた結果には臨床的意義があり、本薬は当該試験の対象とされた Stage III の悪性黒色腫の術後患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「II. 3. (iii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性黒色腫における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、StageⅢの患者に投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- EORTC18991 試験における、RFS、無遠隔転移生存期間及び全生存期間の結果を十分理解した上で、悪性黒色腫の術後患者に対して本薬が投与されるよう、医療現場に対して適切に注意喚起する必要がある。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項においてEORTC18991 試験の結果を情報提供した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

悪性黒色腫における術後補助療法

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、StageⅢの患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

**(4) 用法・用量について**

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- 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、8週目までは1回6 $\mu$ g/kgを週1回、9週目以降は1回3 $\mu$ g/kgを週1回、皮下投与する。本薬の投与に際しては、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を含有する。  
本薬の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

体重あたりの投与量

体重 (kg)	投与量 ( $\mu$ g)			
	6 $\mu$ g/kg	3 $\mu$ g/kg	2 $\mu$ g/kg	1 $\mu$ g/kg
25~35	180	90	60	30
36~45	240	120	80	40
46~55	300	150	100	50
56~65	360	180	120	60
66~75	420	210	140	70
76~85	480	240	160	80
86~95	540	270	180	90
96~105	600	300	200	100

各バイアルにおける液量あたりの投与量

液量 (mL)	投与量 (μg)		
	150μg/0.5mL 用	100μg/0.5mL 用	50μg/0.5mL 用
0.1	30	20	10
0.2	60	40	20
0.3	90	60	30
0.4	120	80	40
0.5	150	100	50

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。休薬後に投与を再開する場合には、以下の目安を参考に減量すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満の場合	500/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合	50,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
ECOG PS	2 以上の場合	1 以下になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
非血液毒性	Grade 3* の場合	Grade 1 以下になるまで本薬の投与を休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade 4* の場合	本薬の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本薬の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本薬の投与を中止する。

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status、\* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0 に準じる。

用量調節の目安

投与時期	用量調節段階	投与量
1～8 週目の投与	通常投与量	6μg/kg
	1 段階減量	3μg/kg
	2 段階減量	2μg/kg
	3 段階減量	1μg/kg
	4 段階減量	中止
9 週目以降の投与*	通常投与量	3μg/kg
	1 段階減量	2μg/kg
	2 段階減量	1μg/kg
	3 段階減量	中止

\* : 1～8 週目に減量した場合、減量した投与量を9 週目の開始投与量とする。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 中等度以上の腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、開始投与量を含めて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 臨床試験で設定された本薬の投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の

項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、悪性黒色腫の術後患者を対象とし、目標症例数 100 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、血液障害を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 3. (iii) <審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、当該調査結果を踏まえて、調査計画の変更の要否を検討する必要があると判断した。

さらに、機構は、観察期間については、申請者が設定している 1 年間より長期間を設定する必要があると判断し、重点調査項目及び目標症例数については、観察期間の変更を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の投与期間について、既承認の効能・効果では最長 48 週間と設定されている一方、悪性黒色腫における術後補助療法では最長 5 年間と設定されていたことから、本調査において、48 週間を超えて投与した際の安全性情報を収集することが重要である。
- 悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の用量は、既承認の効能・効果と比較して高いことから、うつ病、網膜症、間質性肺疾患等の本薬投与時に注意が必要な有害事象についても引き続き情報収集を行うことが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

本調査の計画について、以下の点を変更する。

- 観察期間については、最長 5 年間と設定する。
- 重点調査項目については、長期投与時の安全性と設定する。なお、本薬投与時に注意が必要な事象を含む安全性情報についても引き続き適切に情報収集する。
- 目標症例数については、100 例と設定する。

機構は、本調査計画案に関する申請者の説明を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血液毒性</li> <li>精神神経障害</li> <li>肺障害（間質性肺炎・肺線維症・肺水腫等）</li> <li>自己免疫疾患</li> <li>心疾患</li> <li>急性過敏性反応</li> <li>糖尿病</li> <li>眼障害</li> <li>急性腎不全</li> <li>消化管出血・消化性潰瘍・小腸潰瘍・虚血性大腸炎</li> <li>脳出血</li> <li>脳梗塞</li> <li>敗血症</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>肝障害</li> <li>溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病</li> <li>中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>移植拒絶</li> <li>良性・悪性新生物</li> <li>肺高血圧症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高齢者における安全性</li> <li>長期投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下におけるC型代償性肝硬変患者に対する有効性</li> <li>使用実態下における悪性黒色腫の術後患者に対する有効性</li> </ul>		

**医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（C型代償性肝硬変に対する本薬とリバビリンとの併用投与）</li> <li>製造販売後調査（悪性黒色腫の術後患者）（計画の骨子は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資材の作成、配布</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

**製造販売後調査計画の骨子（案）**

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	悪性黒色腫の術後患者
観察期間	5年間
予定症例数	100例
主な調査項目	重点調査項目：長期投与時の安全性 上記以外の主な調査項目：患者背景（病理組織型、切除術の内容、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象、有効性等

**III. 総合評価**

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本薬は「悪性黒色腫における術後補助療法」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回

追加する効能・効果等に対して再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

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
3. 悪性黒色腫における術後補助療法

[用法・用量] (下線部追加)

[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]

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1.5µg/kgを週1回皮下投与する。  
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
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1.0µg/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。

[悪性黒色腫]

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、8週目までは1回6µg/kgを週1回、9週目以降は1回3µg/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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

[禁忌] (下線部追加)

- (1) 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 小柴胡湯を投与中の患者
- (4) 自己免疫性肝炎の患者 [自己免疫性肝炎が悪化することがある。]
- (5) 非代償性肝疾患の患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]

1. 本剤はリバビリンと併用すること。
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。

〔悪性黒色腫〕

1. 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、ステージⅢの患者に投与すること。  
 2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

〔C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〕

1. 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL に溶解したとき、溶解液 0.5mL 中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。  
 本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

体重 (kg)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)
35~45	60	100μg/0.5mL 用	0.3
46~60	80		0.4
61~75	100		0.5
76~90	120	150μg/0.5mL 用	0.4
91~120	150		0.5

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重 (kg)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)
35~45	40	50μg/0.5mL 用	0.4
46~60	50		0.5
61~75	70	100μg/0.5mL 用	0.35
76~90	80		0.4
91~120	100		0.5

2. 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。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日投与量	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

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

投与開始前のヘモグロビン濃度	患者の体重	リバビリンの投与量		
		1 日投与量	朝食後	夕食後
14g/dL 以上	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
14g/dL 未満	60kg 以下	400mg	200mg	200mg
	60kg を超え 80kg 以下	600mg	200mg	400mg
	80kg を超える	800mg	400mg	400mg

3. 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら

慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと。

(1) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

- 1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は 48 週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り 48 週間投与することが望ましい。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。
- 2) それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である。

(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、通常の投与期間は 48 週間である。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。

4. 本剤とリバビリンの併用投与にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm <sup>3</sup> 以上
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	70,000/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

5. 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは血小板数 120,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から 2 週間は原則入院させること。
6. 本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、白血球数、好中球数、血小板数又はヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
白血球数	1,500/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 <sup>注)</sup> （投与開始前のHb濃度が14g/dL以上）	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度 <sup>注)</sup> （投与開始前のHb濃度が14g/dL未満）	10g/dL未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	

注) 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb濃度が10g/dL以上であっても投与前に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続する場合はリバビリンの減量を、Hb濃度が8.5g/dL以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL未満の場合には投与中止を考慮すること。

[悪性黒色腫]

1. 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。  
本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

体重あたりの投与量

体重 (kg)	投与量 (μg)			
	6μg/kg	3μg/kg	2μg/kg	1μg/kg
25~35	180	90	60	30
36~45	240	120	80	40
46~55	300	150	100	50
56~65	360	180	120	60
66~75	420	210	140	70
76~85	480	240	160	80
86~95	540	270	180	90
96~105	600	300	200	100

各バイアルにおける液量あたりの投与量

液量 (mL)	投与量 (μg)		
	150μg/0.5mL 用	100μg/0.5mL 用	50μg/0.5mL 用
0.1	30	20	10
0.2	60	40	20
0.3	90	60	30
0.4	120	80	40
0.5	150	100	50

2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。休薬後に投与を再開する場合には、以下の目安を参考に減量すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満の場合	500/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合	50,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
ECOG PS	2以上の場合	1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
非血液毒性	Grade 3*の場合	Grade 1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade 4*の場合	本剤の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本剤の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本剤の投与を中止する。

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status、\* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0 に準じる。

用量調節の目安

投与時期	用量調節段階	投与量
1~8週目の投与	通常投与量	6μg/kg
	1段階減量	3μg/kg
	2段階減量	2μg/kg
	3段階減量	1μg/kg
	4段階減量	中止
9週目以降の投与*	通常投与量	3μg/kg
	1段階減量	2μg/kg
	2段階減量	1μg/kg
	3段階減量	中止

\* : 1~8週目に減量した場合、減量した投与量を9週目の開始投与量とする。

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
4. 中等度以上の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、開始投与量を含めて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
5. 臨床試験で設定された投与期間等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。