

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の測定.....	6
2.7.1.1.2 薬物相互作用試験に用いたプローブ薬の濃度測定.....	7
2.7.1.1.3 抗薬物抗体の測定.....	8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	9
2.7.1.4 付録.....	9

表一覧

	頁
表2.7.1: 1 臨床薬理試験で用いた治験薬の内容	5
表2.7.1: 2 ECL による血清中 PEG-IFN α -2b 濃度測定法一覧	6
表2.7.1: 3 各種プローブ薬の濃度測定法一覧	7
表2.7.1: 4 健康成人、C 型慢性肝炎患者、又は悪性黒色腫患者（いずれも日本人）に PEG-IFN α -2b を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パ ラメータの比較	9

略号及び用語の定義

略号	定義
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積 (Area under the serum concentration-time curve)
AUC _{0-last}	最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC
CL/F	見かけの全身クリアランス (Apparent total body clearance)
C _{max}	最高血清中濃度 (Maximum serum concentration)
CTD	コモンテクニカルドキュメント (Common Technical Document)
CYP	チトクロム P450 (Cytochrome P450)
ECL	電気化学発光免疫測定法 (Electrochemiluminescent immunoassay)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
IFN α-2b	インターフェロン アルファ-2b (interferon alfa-2b) 社内開発コード：SCH 30500
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法 (High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
MRL	Merck Research Laboratory
PEG	ポリエチレングリコール (Polyethyleneglycol)
PEG-IFN α-2b	ペグインターフェロン アルファ-2b (pegylated interferon alfa-2b) 社内開発コード：SCH 54031/MK-4031
PPD	PPD, Inc.
QTc	補正 QT (Corrected QT)
t _{1/2λz}	終末相における見かけの消失半減期 (Apparent terminal phase elimination half-life)
T _{max}	最高血清中濃度到達時間 (Time of maximum serum concentration)
V _z /F	終末相に基づく見かけの分布容積 (Apparent volume of distribution based on the terminal phase)

2.7.1.1 背景及び概観

ペグインターフェロン アルファ-2b（PEG-IFN α -2b）は、インターフェロン アルファ-2b（IFN α -2b）に、平均分子量約12000のメトキシポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させた修飾タンパク質である。本邦では、リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎治療薬として3含量の凍結乾燥製剤（50、100及び150 μ g 製剤）が開発され、2004年10月に承認を取得している。悪性黒色腫を対象とする今回の承認申請では、新たな含量の製剤を開発せず、既承認の3含量の製剤を用いた適応拡大を予定している。なお、既存の3含量の製剤については、C 型慢性肝炎治療薬として承認申請した際、含量間の生物学的同等性を確認済みである。

今回の承認申請に際し実施した日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験（P370試験）では、既承認の100 μ g 製剤に加え、海外で市販されている300 μ g 製剤（本邦では未承認）が用いられた[表2.7.1: 1]。また、日本人患者との薬物動態比較に用いた非日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験（P04831試験）では、いずれも本邦未承認の300 μ g 製剤及び600 μ g 製剤が使用されており、さらに、腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（P350/P05655試験）及び健康被験者を対象とした QTc 間隔への影響を評価する単回投与試験（P391試験）でもそれぞれ本邦未承認の製剤が使用されている[表2.7.1: 1]。これらの未承認製剤は、いずれも本邦で販売されている3含量（50、100及び150 μ g 製剤）と同じ皮下注用凍結乾燥製剤であり、いずれの含量においても注射用水に溶解して皮下投与されることから、最終的には投与された全量が体循環に移行し、同様の生体内挙動を示すと推定される。実際、300 μ g 製剤を用いて6.0 μ g/kg を日本人悪性黒色腫患者に単回皮下投与した際の見かけの全身クリアランス（算術平均：30.4 mL/hr/kg）（P370試験）は、100又は150 μ g 製剤を用いて健康成人に0.5～2.0 μ g/kg を単回皮下投与したときの値（算術平均：21.9～32.1 mL/hr/kg）（JPC-97-320-12試験）（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02, 03項内 2.7.2.2.1.2 項）、若しくは、150 μ g 製剤を用いて C 型慢性肝炎患者に1.5 μ g/kg を単回皮下投与したときの値（算術平均：21.4 mL/hr/kg）（JPC-01-320-13試験）（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02, 03項内 2.7.2.2.1.1 項）と類似していた[2.7.1.3 項]。したがって、臨床試験に用いられた本邦未承認製剤と既承認の3含量の市販製剤の間に臨床的に意味のある薬物動態プロファイルの違いはないことが示唆され、既承認の3含量の製剤を用いて悪性黒色腫への適応に必要な曝露レベルを得ることは可能と判断した。

以上の考察を踏まえ、悪性黒色腫を対象とする今回の承認申請に際しては、新たな生物薬剤学試験を実施する必要はないと判断した。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1: 1 臨床薬理試験で用いた治験薬の内容

試験番号 [CTD 記載箇所]	臨床の種類	治験薬 (剤型)	力価 (ロット番号)
P370 [5.3.3.2.1]	日本人悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅰ相試験	PEG-IFN α -2b (凍結乾燥製剤)	100 μ g (GL00000553)
			300 μ g (GL00000468)
P04831 [5.3.3.2.2]	非日本人悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅰ相試験	PEG-IFN α -2b (凍結乾燥製剤)	100 μ g (4-IQB-903) (7-IQB-804)
			300 μ g (4-IQH-901)
			600 μ g (6-IQD-901)
P350 [5.3.3.3.1]	腎機能障害患者を対象とした単回投与試験	PEG-IFN α -2b (凍結乾燥製剤)	888 μ g (22505AA21)
P391 [5.3.4.1.1]	健康被験者を対象とした QTc 間隔への影響を 評価する単回投与試験	PEG-IFN α -2b (凍結乾燥製剤)	4.5 μ g/kg (WL00050913)
P392 [5.3.3.4.1]	健康被験者を対象とした薬物代謝酵素系への 影響を検討する薬物相互作用試験	PEG-IFN α -2b (凍結乾燥製剤)	888 μ g (WL00050912) (WL00050913)
		カフェイン [†] (錠剤)	200 mg (12101)
		ミダゾラム塩酸塩 [†] (溶液)	2 mg (259803A)
		トルブタミド [†] (錠剤)	500 mg (3020644)
		デシプラミン [†] (錠剤)	50 mg (EP110089)
[†] 市販品			

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.1 血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の測定

悪性黒色腫を対象とする今回の承認申請に際し実施した臨床薬理試験では、C 型慢性肝炎治療薬として初回申請した際と同様、最新の規制ガイダンス（Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA May 2001）に従ってバリデートされた電気化学発光免疫測定法（ECL）により血清中 PEG-IFN α -2b 濃度を測定した。5つの臨床薬理試験のうち、日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験（P370試験）、腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（P350試験）、健康被験者を対象とした QTc 間隔への影響を評価する単回投与試験（P391試験）、及び、健康被験者を対象とした薬物代謝酵素系への影響を検討する薬物相互作用試験（P392試験）の4試験では、臨床検体中 PEG-IFN α -2b 濃度の測定を外部委託機関（PPD, Inc. Richmond, Virginia, U.S.A.）で実施した。他の1試験、すなわち、非日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験（P04831試験）では、臨床検体中 PEG-IFN α -2b 濃度の測定を米国メルク（Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）の研究所で実施した。個々の試験に用いた ECL 法の定量下限を[表2.7.1: 2]に示す。分析方法、分析法バリデーション、性能指数及び受け入れ基準に関する詳細な情報は、各臨床試験の治験総括報告書の付録として添付される薬物濃度測定報告書（Bioanalytical Report）に示す。

なお、ECL 法の詳細は、C 型慢性肝炎治療薬として初回申請した際の審査資料（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02, 03項内 2.7.1.1 項）にて提出済みであるため、本項では割愛する。

表 2.7.1: 2 ECL による血清中 PEG-IFN α -2b 濃度測定法一覧

マトリックス	測定対象	臨床試験番号	定量法	定量下限 (pg/mL)	測定施設	定量法番号	CTD における 記載箇所
ヒト血清	PEG-IFN α -2b	P370	ECL	30.0	PPD	ICD 315 V1.01	5.3.3.2.1
		P350	ECL	30.0			5.3.3.3.1
		P391	ECL	30.0			5.3.4.1.1
		P392	ECL	30.0			5.3.3.4.1
		P04831	ECL	20.0	MRL	54031-0000-016.02	5.3.3.2.2
ECL: 電気化学発光免疫測定法 (Electrochemiluminescent assay) PPD: PPD, Inc. MRL: Merck Research Laboratory							

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.2 薬物相互作用試験に用いたプローブ薬の濃度測定

チトクロム P450（CYP）分子種の代表的な基質（カフェイン、ミダゾラム、トルブタミド、デシプラミン）をプローブ薬に用いた臨床薬物相互作用試験（P392試験）では、最新の規制ガイダンス（Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA May 2001）に従ってバリデートされた高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法（LC-MS/MS）により、各プローブ薬及び代謝物の生体試料中濃度を測定した。測定はいずれも外部委託機関（PPD, Inc. Richmond, Virginia, U.S.A.）で実施した。各プローブ薬及び代謝物の定量下限を[表2.7.1: 3]に示す。分析方法、分析法バリデーション、性能指数及び受け入れ基準に関する詳細な情報は、P392試験の治験総括報告書の付録として添付される薬物濃度測定報告書（Bioanalytical Report）に示す。

表 2.7.1: 3 各種プローブ薬の濃度測定法一覧

試験番号	マトリックス	測定対象	定量法	定量下限 (ng/mL)	定量法番号	測定施設	CTD における 記載箇所
P392	ヒト血漿	カフェイン	LC-MS/MS	25.0	LCMS P734.06	PPD	5.3.3.4.1
		1,7-ジメチル キサンチン	LC-MS/MS	25.0			
		ミダゾラム	LC-MS/MS	0.100	LCMS P1024.00		
		α-ヒドロキシ ミダゾラム	LC-MS/MS	0.100			
		トルブタミド	LC-MS/MS	100	LCMS P737.03		
		カルボキシ トルブタミド	LC-MS/MS	5.00			
		ヒドロキシ トルブタミド	LC-MS/MS	2.50			
		デシプラミン	LC-MS/MS	0.250	LCMS P644.03		
		2-ヒドロキシ デシプラミン	LC-MS/MS	0.250			
	ヒト尿	トルブタミド	LC-MS/MS	5.00	LCMS P738.02		
		カルボキシ トルブタミド	LC-MS/MS	600			
		ヒドロキシ トルブタミド	LC-MS/MS	300			
PPD: PPD, Inc.							

2.7.1.1.3 抗薬物抗体の測定

悪性黒色腫を対象とする今回の承認申請に際し実施した日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験（P370試験）では、PEG-IFN α -2b を投与した際の抗 PEG-IFN α -2b 抗体の産生及び中和抗体反応について検討している。抗薬物抗体の測定は、いずれも外部委託機関（PPD, Inc. Richmond, Virginia, U.S.A.）にて実施され、抗 PEG-IFN α -2b 抗体の測定にはバリデートされた ECL 法が、中和抗体の測定には市販の Interferon luciferase gene-reporter kit（iLite™ human Interferon Alpha Kit, PBL Bio, Piscataway, NJ）が用いられた。なお、C 型慢性肝炎治療薬として初回申請した際に実施した日本人健康成人被験者を対象とする第 I 相単回投与試験（JPC-97-320-12）では、別の測定機関（株式会社エスアールエル）にて別法（Neutralization bioassay）により抗インターフェロン アルファ（IFN α ）抗体の測定を実施しているが、結果はすべての被験者について陰性であった。

抗 PEG-IFN α -2b 抗体の測定手順としては、最初に PEG-IFN α -2b に対する抗体反応を検出するための予備的スクリーニング（Tier 1）を行い、擬陽性と判定された血清検体について、抗 PEG-IFN α -2b 抗体を検出するための確認アッセイ（Tier 2a）を実施した。Tier 2a で陽性と判定された検体については、さらに IFN α -2b 及び PEG のいずれのフラグメントに対する抗体かを特定するための確認アッセイ（それぞれ Tier 2b 及び Tier 2c）を実施した。確認アッセイ（Tier 2a, 2b, 2c）のいずれかで陽性となった検体については、希釈系列による半定量的な分析（Tier 3）を実施した。

上記の手順にて、抗 PEG-IFN α -2b 抗体の産生が確認された血清検体について、中和抗体のスクリーニング及び確認アッセイを実施した。

なお、抗 PEG-IFN α -2b 抗体及び中和抗体の測定に関する詳細な情報は、P370/P08556試験の治験総括報告書の付録として添付される2報の抗薬物抗体測定報告書に示す。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

健康成人、C型慢性肝炎患者、又は悪性黒色腫患者（いずれも日本人）に PEG-IFN α -2b を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.1: 4]に示す。

表 2.7.1: 4 健康成人、C型慢性肝炎患者、又は悪性黒色腫患者（いずれも日本人）に PEG-IFN α -2b を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの比較

被験者 (試験番号)		健康成人 (JPC-97-320-12) †					C型慢性肝炎患者 (JPC-01-320-13) †	悪性黒色腫患者 (P370)
製剤		100又は150 µg 製剤					150 µg 製剤	300 µg 製剤
投与量	µg/kg	0.5 (N=6)	0.7 (N=6)	1.0 (N=6)	1.5 (N=6)	2.0 (N=6)	1.5 (N=14)	6.0 (N=9)
T_{max} ‡	hr	33.0 [24-36]	27.0 [24-36]	16.0 [10-48]	36.0 [24-48]	30.0 [16-48]	20.0 [12-48]	23.6 [22.5-71.9]
C_{max} §	pg/mL	227 (45)	398 (37)	626 (29)	805 (30)	1119 (35)	874 (33)	2371 (35)
AUC_{0-last} §	ng·hr/mL	15.9 (42)	32.0 (30)	38.4 (18)	62.1 (23)	92.2 (41)	68.9 (26)	206 (28)
$AUC_{0-\infty}$ §	ng·hr/mL	18.0 (35)	33.8 (29)	40.5 (19)	65.0 (22)	97.1 (42)	76.8 (29)	240 (33)
$t_{1/2\alpha}$ §	hr	37.1 (21)	29.5 (15)	27.7 (8)	29.8 (24)	29.9 (28)	40.2 (29)	48.3 (30)
CL/F §	mL/hr/kg	32.1 (49)	21.9 (23)	25.3 (16)	24.0 (22)	25.3 (58)	21.4 (28)	30.4 (67)
Vz/F §	mL/kg	1826 (69)	933 (29)	1010 (17)	1029 (30)	1026 (47)	1180 (23)	1930 (45)
年齢	歳	21.8 [20-24]	23.5 [20-32]	21.8 [20-26]	22.3 [20-25]	21.7 [20-23]	49.8 [29-68]	43.3 [24-61]
体重	kg	57.6 [52.4-61.1]	66.7 [54.4-75.1]	57.1 [51.0-66.3]	60.9 [54.7-67.1]	65.2 [47.4-77.0]	69.5 [61.0-79.0]	69.6 [46.3-88.6]

† 初回申請時提出資料 (eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02, 03項内 2.7.2.2.1.2 項及び2.7.2.2.2.1.1 項)
‡ 中央値 [範囲]
§ 算術平均 (%CV)
|| 算術平均 [範囲]

2.7.1.4 付録

該当なし

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
略号及び用語の定義.....	4
2.7.2.1 背景及び概観.....	5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	8
2.7.2.2.1 悪性黒色腫患者を対象とする薬物動態試験.....	8
2.7.2.2.1.1 日本人悪性黒色腫患者を対象とする薬物動態試験（P370試験）（国内試験）.....	8
2.7.2.2.1.2 非日本人悪性黒色腫患者を対象とする薬物動態試験（P04831試験）（海外試験）.....	13
2.7.2.2.1.3 非日本人固形がん患者を対象とする第 I 相試験（C/I97-188試験）（海外試験）.....	14
2.7.2.2.2 腎機能障害患者を対象とする薬物動態試験（P350試験）（海外試験）.....	19
2.7.2.2.3 健康成人における薬物代謝酵素系への影響（P392試験）（海外試験）.....	22
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	26
2.7.2.3.1 悪性黒色腫患者の薬物動態に関する民族差の考察.....	26
2.7.2.4 特別な試験.....	31
2.7.2.4.1 QTc 間隔への影響を検討した臨床薬理試験（P391試験）（海外試験）.....	31
2.7.2.4.1.1 QTc 間隔に及ぼす PEG-IFN α -2b の影響 [資料5.3.4.1.1: P391] 11章.....	31
2.7.2.4.1.2 PEG-IFN α -2b が誘発する体温及び心拍数変化が QTc に及ぼす影響 [資料5.3.4.1.1: P391] 16.2.6.2章.....	32
2.7.2.5 付録.....	35

表一覧

	頁
表2.7.2: 1 PEG-IFN α -2b の臨床薬理試験	7
表2.7.2: 2 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の初回（投与1週）及び8週投与時における血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（P370試験）	11
表2.7.2: 3 抗薬物抗体測定結果（P370試験）	12
表2.7.2: 4 非日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ	13
表2.7.2: 5 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（投与1週目）	15
表2.7.2: 6 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（投与4週目）	16
表2.7.2: 7 健康対照被験者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者／血液透析施中の ESRD 患者に PEG-IFN α -2b の4.5 μ g/kg を単回投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの要約及び統計的比較（P350試験）	20
表2.7.2: 8 中等度及び重度腎機能障害患者並びに末期腎疾患患者における推奨開始用量	21
表2.7.2: 9 健康成人被験者における CYP の各種プローブの曝露量に及ぼす PEG-IFN α -2b（3.0 μ g/kg/week、2週間皮下投与）併用の影響（P392試験）	24
表2.7.2: 10 CYP の各種プローブの曝露量に及ぼす PEG-IFN α -2b 併用の影響	25
表2.7.2: 11 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータの民族間比較（初回投与時）	30
表2.7.2: 12 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータの民族間比較（8週投与時）	30

図一覧

	頁
図2.7.2: 1 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度－時間推移（算術平均 $\pm$ 標準偏差）（P370試験）	9
図2.7.2: 2 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度のトラフ値の推移（算術平均及び個別別プロット）（P370試験）	10
図2.7.2: 3 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を0.75～7.5 $\mu\text{g/kg}$ 週1回反復皮下投与した際のクリアランスと用量との関係	17
図2.7.2: 4 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を0.75～7.5 $\mu\text{g/kg}$ 週1回反復皮下投与した際の悪性黒色腫患者及び悪性黒色腫以外の固形がん患者におけるクリアランス	18
図2.7.2: 5 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度推移（P370試験、P04831試験）	27
図2.7.2: 6 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回反復皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ の個別値に基づく比較（P370試験、P04831試験）	28
図2.7.2: 7 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を 単回皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の V_z/F 及び CL/F の個別値に基づく比較（P370試験、P04831試験）	29
図2.7.2: 8 QTcP 値のベースラインからの変化値及び PEG-IFN α -2b 濃度の個別値の相関図	33
図2.7.2: 9 QTcP 値のベースラインからの変化値及び体温のベースラインからの変化値の個別値の相関図（PEG-IFN α -2b 投与後）	33
図2.7.2: 10 心拍数及び体温で補正した QT 値のベースラインからの変化値（対応する時間ごとにプラセボとの差を算出）と PEG-IFN α -2b 濃度との関係図	34

略号及び用語の定義

略語	定義
ADA	抗薬物抗体
AJCC	米国対がん合同委員会
AUC	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与（0時間）から無限時間までの AUC
$AUC_{0-168 \text{ hr}}$	投与（0時間）から投与後168時間までの AUC
$AUC_{0-\text{last}}$	投与（0時間）から最終測定可能時点までの AUC
$C_{168\text{hr}}$	投与後168時間における血清中濃度
C_{avg}	定常状態における平均血清中濃度
C_{max}	最高血清中濃度
C_{min}	最低血清中濃度
CI	信頼区間
CL _{cr}	クレアチニークリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
CL _{ss} /F	定常状態におけるみかけの全身クリアランス
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
ESRD	末期腎疾患
IFN α -2b	インターフェロン アルファ-2b (社内開発コード：SCH 30500)
LSM	最小二乗平均
PEG	ポリエチレングリコール
PEG-IFN α -2b	ペグインターフェロン アルファ-2b (社内開発コード：SCH 54031、MK-4031)
QTc	補正 QT
R	累積係数
T_{max}	最高血清中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
V _z /F	末端排泄相に基づくみかけの分布容積
$\lambda_z, t_{1/2\lambda_z}$	末端排泄相の消失速度定数、及び消失半減期

2.7.2.1 背景及び概観

ペグインターフェロン アルファ-2b（PEG-IFN α -2b）は、本邦では、C 型慢性肝炎の治療薬として2004年10月に承認され、その後2011年12月に C 型代償性肝硬変の追加適応を取得している。C 型慢性肝炎の適応を取得した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態については、先の申請資料にて提出済である（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02項内 2.7.2 項）。悪性黒色腫の適応追加を目的とする今回の承認申請に際し、薬物動態の評価に用いた試験は、日本人悪性黒色腫患者9例を対象とする第 I 相試験[資料5.3.3.2.1: P370][2.7.2.2.1.1 項]、及び、非日本人悪性黒色腫患者32例を対象とする第 I 相試験[資料5.3.3.2.2: P04831_2][2.7.2.2.1.2 項]の2試験である。P370試験では、PEG-IFN α -2b 投与による、抗薬物抗体の産生及び中和抗体反応についても探索的に評価した。

[2.7.2.3.1 項]に示すとおり、日本人悪性黒色腫患者で観察された PEG-IFN α -2b の曝露量の分布範囲は、概して、非日本人悪性黒色腫患者での分布範囲内に収まっていた。したがって、非日本人集団で得られた薬物動態、並びに内因性及び外因性要因に関する検討結果は日本人悪性黒色腫患者集団にも外挿可能と判断した。さらに、非日本人集団で得られた臨床試験の結論を日本人集団に外挿することは妥当と考える[2.7.2.3.1 項]。

PEG-IFN α -2b の薬物動態は、製剤特性、開発プログラムで得られたデータ及びガイドラインに配慮して、先の申請資料にて十分に評価されている。先の申請資料にて報告済の日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（JPC-97-320-12試験）では、インターフェロン アルファ-2b（IFN α -2b）と比べて PEG-IFN α -2b 単回皮下投与時の T_{max} は約3～9倍長く（22～37時間）、 $t_{1/2}$ は約5～9倍延長し（28～37時間）、CL/F は約1/8～1/25と低かった。これらのことから、PEG-IFN α -2b は体内からの消失が緩徐であり、IFN α -2b と比較して持続的な体内動態を示すことが確認されている。PEG-IFN α -2b の薬物動態は概して線形性を示し、 C_{max} 及び AUC_{0-last} は用量に比例して上昇した（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02項内 2.7.2.2.1.2 項）。日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした薬物動態試験（JPC-01-320-13試験）では、PEG-IFN α -2b の1.5 μ g/kg/week とリバビリン（400 mg、1日2回）を48週間反復併用投与したとき、投与1週目及び48週目における PEG-IFN α -2b の血清中濃度推移は概して類似しており、AUC 比に基づく累積係数（ $AUC_{0-168hr \text{ Week } 48} / AUC_{0-168hr \text{ Week } 1}$ ）は1.12であった（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02項内 2.7.2.2.2.1.1 項）。

C 型慢性肝炎を適応症とする先の申請では、腎障害患者を対象とする薬物動態試験（C97-040試験）及び薬物相互作用試験（I96-403試験、I97-078試験、P01504試験及び P02337試験）を低用量（1.0～1.5 μ g/kg）の PEG-IFN α -2b を用いて実施し、その結果は提出済である。本申請での適応症である悪性黒色腫では PEG-IFN α -2b の最高用量が6.0 μ g/kg 皮下投与であることを勘案し、腎障害患者を対象とする薬物動態試験（4.5 μ g/kg）及び薬物相互作用試験（3.0 μ g/kg）をより高用量の PEG-IFN α -2b を用いて新たに実施した。加えて、QTc 評価試験（4.5 μ g/kg）も新たに実施した。なお、本申請での適応症における PEG-IFN α -2b の最高用量6.0 μ g/kg は、がん患者では忍容性が確認されているが、健康成人では忍容性が確認できなかった。したがって、新たに実施した試験での検討用量は6.0 μ g/kg ではなく、非日本人健康被験者で忍容性が確認されている

4.5 µg/kg を最高用量とした。新たに実施したこれらの試験結果は、先に実施した低用量での薬物相互作用試験及び腎機能障害患者を対象とした試験とあわせて、6.0 µg/kg 投与におけるこれらの要因に関する情報として活用し得るものとする。

以上のことから、高用量での PEG-IFN α-2b の薬物動態プロファイルを補完するため、米国で悪性黒色腫の適応症の承認取得以降に実施された以下の3試験で得られた非日本人の薬物動態データを合わせて提出する；腎機能障害患者を対象とする薬物動態試験（P350試験）、薬物相互作用試験（P392試験）、並びに、QTc 評価試験（P391試験）。

本申請に際し、薬物動態評価の対象とした PEG-IFN α-2b の臨床薬理試験を[表2.7.2: 1]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 1 PEG-IFN α -2b の臨床薬理試験

試験番号 (実施国)	試験の種類	試験デザイン 及び対照の種類	被験者 例数	被験薬、投与方法、 投与経路、投与期間	試験報告書 の添付場所	試験の進行状況 報告書の種類
P370/P08556 (日本)	第 I 相	単回／反復投与 非盲検 非対照 多施設共同	悪性黒色腫患者：9例	<u>導入期（中間報告書）</u> PEG-IFN α -2b：6.0 μ g/kg 週1回皮下投与 8週間 <u>維持期（進行中）</u> PEG-IFN α -2b：3.0 μ g/kg 週1回皮下投与 最長252週間	5.3.3.2.1 (評価)	進行中（ 年 月 日時点） 中間報告書
P04831 (米国、オーストラリア及びアルゼンチン)	第 I 相	単回／反復投与 非盲検 非対照 多施設共同	悪性黒色腫患者：32例	<u>導入期</u> PEG-IFN α -2b：6.0 μ g/kg 週1回皮下投与 8週間 <u>維持期</u> PEG-IFN α -2b：3.0 μ g/kg 週1回皮下投与 最長5年間	5.3.3.2.2 (評価)	完了 完全な報告書
P350/P05655 (米国)	腎機能障害患者における薬物動態	単回投与 非盲検 並行群間 多施設共同	健康被験者：12例 中等度腎機能障害患者：7例 重度腎機能障害患者：6例	PEG-IFN α -2b：4.5 μ g/kg 単回皮下投与	5.3.3.3.1 (参考)	完了 完全な報告書
P392 (米国)	薬物相互作用	単回投与 非盲検 投与順序固定 単施設	健康成人：13例	<u>第1期</u> ・ブローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、トルプタミド500 mg）：単回経口投与（-1日目） ・デシプラミン：50 mg 単回経口投与（2日目） <u>第2期</u> ・PEG-IFN α -2b：3.0 μ g/kg 単回皮下投与（1及び8日目） ・ブローブカクテル（同上）：単回経口投与（9日目） ・デシプラミン：50 mg 単回経口投与（11日目）	5.3.3.4.1 (参考)	完了 完全な報告書
P391 (米国)	QT/QTc	単回投与 非盲検 投与順序固定 単施設	健康成人：38例	PEG-IFN α -2b：4.5 μ g/kg 単回皮下投与	5.3.4.1.1 (参考)	完了 完全な報告書

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 悪性黒色腫患者を対象とする薬物動態試験

2.7.2.2.1.1 日本人悪性黒色腫患者を対象とする薬物動態試験（P370試験）（国内試験）

本試験[資料5.3.3.2.1: P370]は、AJCC 分類（2009）で Stage II（T_{2b-4b}, N₀, M₀）又は III（T_{any}, N₁, 2a, 2b, M₀）と診断された日本人悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照第 I 相臨床試験であり、現在実施中である。P370試験の主要目的は、PEG-IFN α -2b の米国承認用量を日本人悪性黒色腫患者に8週間（導入期）投与した際の安全性及び忍容性を評価することである。C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験において、薬物動態プロファイルに明らかな民族差がなかったことを考慮すると、日本人集団で十分な抗腫瘍活性を示すと想定される曝露量は、非日本人でのそれと同じであると推察されることから、本試験の用法・用量は米国承認用法・用量と同一とした。

本試験は2つのパート（導入期及び維持期）で構成されており、PEG-IFN α -2b の6.0 μ g/kg を週1回8週間（導入期）皮下投与し、その後維持期として3.0 μ g/kg を週1回最長252週間皮下投与する予定である。本項では、9例（年齢：24～61歳）の被験者から投与8週目まで（導入期）に得られた血清中 PEG-IFN α -2b 濃度データに基づき、薬物動態解析を実施し、得られた結果を示す。

薬物動態

9例の日本人悪性黒色腫患者に、少なくとも1回以上、PEG-IFN α -2b の6.0 μ g/kg が投与され、計画された血清中 PEG-IFN α -2b 濃度測定用の採血が実施された。被験者60002は、投与2週目の投与後に有害事象が発現したことから試験の継続が中止された。被験者60011は、4週目及び5週目の投与が実施されなかったが、6週目以降の投与は予定通り実施された。被験者60012は、7週目の投与が実施されなかったが、8週目の投与は予定通り実施された。被験者60021は、投与6週目の投与後に有害事象が発現したことから試験の継続が中止された。

以上の投与状況から、1週目については全被験者9例を、8週目については6例を薬物動態解析の評価対象とした。8週目については、8週目の投与が実施されず、薬物濃度データが得られなかった2例（被験者60002及び60021）を薬物動態解析の対象から除外した。また、7週目の投与が実施されなかった1例（被験者60012）については、薬物動態解析を実施したが、8週目の投与前値（105 pg/mL）が他の被験者（576～918 pg/mL）と比較して明らかに低く、7週目の投与が実施されなかった影響が顕著であったため、8週目の要約統計量については被験者60012を除外した結果を採用した。

日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週1回反復皮下投与した際、投与1週目及び8週目の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度はいずれも初回測定時点である24時間から72時間にかけて最高値を示し、以後、最終測定時点である168時間まで緩徐に低下した[図2.7.2: 1][表2.7.2: 2]。1週目及び8週目の T_{max}（中央値）はそれぞれ23.6及び23.7時間、t_{1/2 λ z}（幾何平均）はそれぞれ46.1及び61.8時間であった[図2.7.2: 1][表2.7.2: 2]。投与1週目及び8週目の C_{max}（幾何平均）はそれぞれ2252及び3338 pg/mL、C_{168hr}（幾何平均）はそれぞれ330及び702 pg/mL であった。なお、本試験の採血時点は、投与前、

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

投与後24、48、72、96及び168時間であり、投与後24時間以前の採血時点がなく、 T_{max} 及び C_{max} を適切に評価するための吸収相における採血時点が限られているため、結果の解釈には注意が必要である。トラフ値 (C_{168hr}) の算術平均については、投与5週以降も緩徐な上昇傾向が認められたものの、個別値の経日推移について一定の傾向は認められず、週1回投与では投与5～8週目までに定常状態に到達していたと推定された[図2.7.2: 2]。

投与1週目及び8週目の $AUC_{0-168hr}$ （幾何平均）はそれぞれ195及び307 ng·hr/mL であり、AUC 比に基づく累積係数 ($AUC_{0-168hr \text{ Week } 8} / AUC_{0-168hr \text{ Week } 1}$) の算術平均は1.78であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$ について算出した幾何平均に基づく変動係数はそれぞれ35%～52%及び25%～44%であった。日本人悪性黒色腫患者で観測された CL/F（投与1週目）及び CLss/F（投与8週目）の幾何平均はそれぞれ26.9及び19.5 mL/hr/kg であり、1週と比較して8週では若干低値を示したが、この差は投与1週目の1例で他の被験者の約4倍の値（80.1 mL/hr/kg）を示したことに起因すると考えられた。なお、これらの値は、いずれも日本人の健康成人（21.9～32.1 mL/hr/kg）（JPC-97-320-12試験）（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02項内 2.7.2.2.1.2 項）及び C 型慢性肝炎患者（21.1～21.4 mL/hr/kg）（JPC-01-320-13試験）（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02項内 2.7.2.2.2.1 項）で得られた値と類似していた。 V_z/F （幾何平均）はそれぞれ1787（投与1週目）及び1743（投与8週目） mL/kg であり、反復投与の前後ではほぼ同様の値を示した。

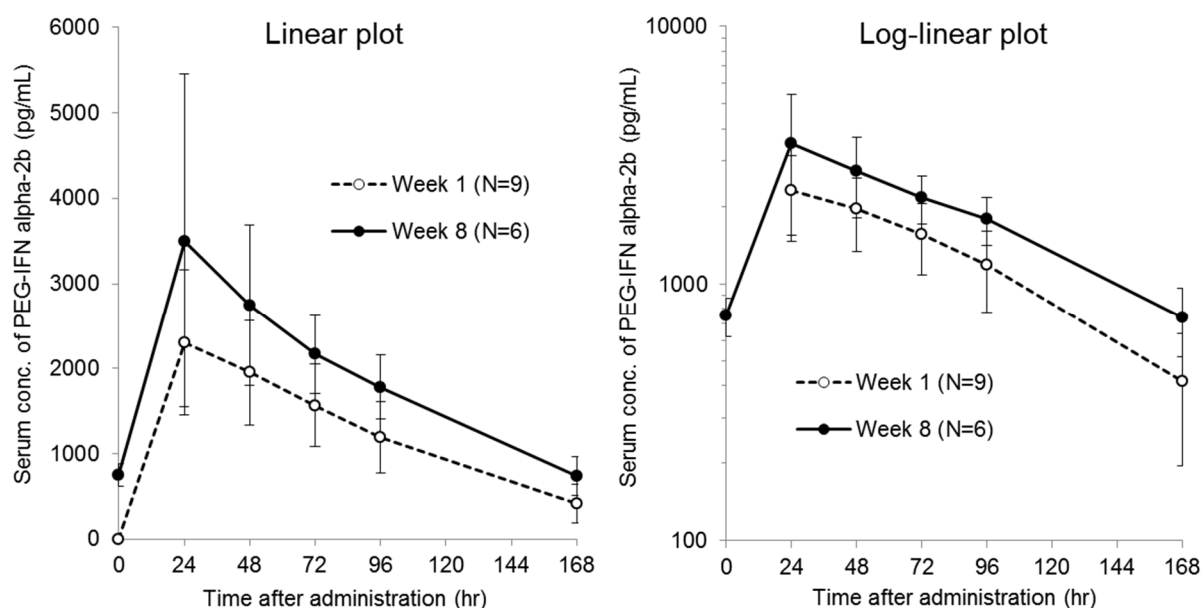


図 2.7.2: 1 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の 6.0 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度—時間推移（算術平均 $\pm$ 標準偏差）（P370 試験）

被験者60012は投与7週目が未投与のため投与8週目の集計には含めなかった
[資料5.3.3.2.1: P370] 16.2.5章

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

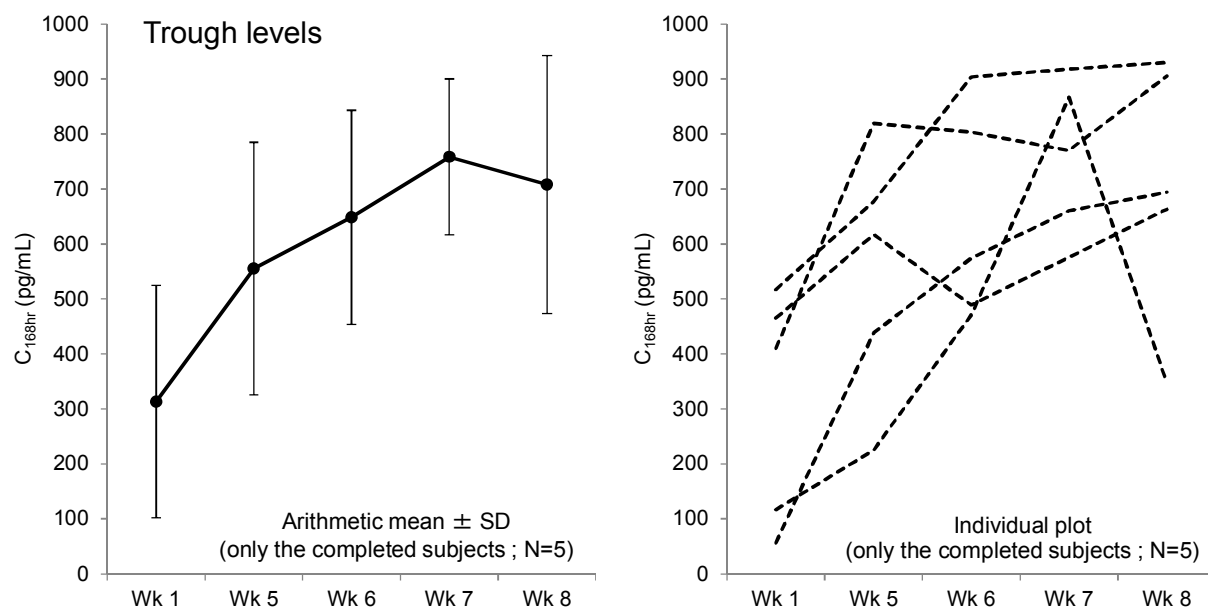


図 2.7.2: 2 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の 6.0 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度のトラフ値の推移（算術平均及び個体別プロット）（P370 試験）

投与1～8週目のすべての投与を完了した5例のデータ
[資料5.3.3.2.1: P370] 16.2.5章

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 2 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α-2b の 6.0 μg/kg を週 1 回反復皮下投与した際の初回（投与 1 週）及び 8 週投与時における血清中 PEG-IFN α-2b 濃度の薬物動態パラメータ（P370 試験）

初回（投与1週）										
要約統計量	T _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	C _{168hr} (pg/mL)	AUC (ng·hr/mL)			t _{1/2λz} (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	Vz/F (mL/kg)	
				0-last	0-168hr	0-∞				
算術平均	31.5	2371	416	206	208	240	48.3	30.4	1930	
標準偏差	17.2	818	221	58.5	62.2	78.2	14.5	20.4	866	
% CV	55	35	53	28	30	33	30	67	45	
幾何平均	28.7	2252	330	195	195	223	46.1	26.9	1787	
GM %CV [†]	44	35	104	41	44	49	35	49	43	
最小値	22.5	1250	56.4	72.1	72.1	75.0	25.7	18.2	923	
25%点	23.2	1855	199	184	182	211	33.8	20.9	1484	
中央値	23.6	2170	465	223	228	261	54.1	23.1	1697	
75%点	36.0	2930	621	243	246	287	60.0	28.4	2246	
最大値	71.9	4010	657	273	273	329	64.3	80.1	3814	
N	9	9	9	9	8	8	8	8	8	
投与8週										
要約統計量	T _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	C _{168hr} (pg/mL)	C _{avg} (pg/mL)	AUC (ng·hr/mL)			t _{1/2λz} (hr)	CLss/F (mL/hr/kg)	Vz/F (mL/kg)
					0-last	0-168hr	R			
算術平均	31.2	3683	739	1874	314	315	1.78	64.9	20.0	1967
標準偏差	12.3	1745	223	479	80.6	80.5	0.876	22.0	4.67	1059
% CV	39	47	30	26	26	26	49	34	23	54
幾何平均	29.4	3338	702	1827	306	307		61.8	19.5	1743
GM %CV [†]	38	52	39	25	25	25		35	25	58
最小値	22.4	1870	348	1420	238	239		36.9	13.3	908
25%点	23.1	2163	584	1432	240	241		47.8	16.1	1055
中央値	23.7	3295	793	1809	303	304		63.4	19.9	1754
75%点	46.7	5580	911	2239	376	376		79.8	24.9	2875
最大値	47.8	5910	930	2680	449	450		101	25.2	3676
N	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6
R：累積係数										
†：100 x sqrt(exp(s ²) - 1)、ただし、s ² は自然対数尺度上における分散の推定値										

[資料5.3.3.2.1: P370] 16.2.5章

抗薬物抗体

投与1、9及び28週目の PEG-IFN α -2b 投与前に採取した血清検体について、抗薬物抗体（ADA）の産生及び中和抗体反応を探索的に評価した。ADA のスクリーニングアッセイにて、2例の患者（患者060012及び060022）の28週目の検体で擬陽性と判定されたため、確認アッセイを行った結果、いずれも抗 PEG 抗体については陰性であったが、抗 PEG-IFN α -2b 抗体及び抗 IFN α -2b 抗体については陽性と判定された。続いてこれらの検体について中和抗体の測定を行った結果、いずれも陰性と判定された。

表 2.7.2: 3 抗薬物抗体測定結果（P370 試験）

被験者 番号	来院	スクリーニン グアッセイ	確認アッセイ			希釈系列による 半定量分析	中和抗体 確認アッセイ
			2a	2b	2c		
60012	Week 28	擬陽性	陽性	陽性	陰性	1:4	陰性
60022	Week 28	擬陽性	陽性	陽性	陰性	1:4	陰性
スクリーニングアッセイが陰性と判定された被験者の結果は省略した 確認アッセイ 2a：抗-PEG-IFN α -2b 抗体に対する反応性 確認アッセイ 2b：抗-IFN α -2b 抗体に対する反応性 確認アッセイ 2c：抗-PEG 12000抗体に対する反応性							

[資料5.3.3.2.1: P370] 16.2.6章

2.7.2.2.1.2 非日本人悪性黒色腫患者を対象とする薬物動態試験（P04831試験）（海外試験）

本試験[資料5.3.3.2.2: P04831_2]は、Stage II B 又は III と診断されたリスクの高い悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同、非盲検試験であった。PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与し、導入期に 6.0 $\mu\text{g/kg}$ を8週間投与した後、維持期に3.0 $\mu\text{g/kg}$ を最長5年間投与した。

全12週の投与を終了し、大幅な投与量の変更（減量又は未投与）がなかった被験者において、PEG-IFN α -2b を皮下投与した際の吸収は良好であり、投与1及び8週目において、各被験者は投与後24～72時間で $C_{\max}$ に到達した[表2.7.2: 4]。また、投与1及び8週目の $T_{\max}$ （中央値）はいずれも24時間、 $t_{1/2}$ （幾何平均）はそれぞれ44.8時間及び49.9時間であった。なお、本試験の採血時点は、投与前、投与後24、48、72、96及び168時間であり、投与後24時間以前の採血時点がなく、 $T_{\max}$ 及び $C_{\max}$ を適切に評価するための吸収相における採血時点が限られているため、結果の解釈には注意が必要である。

PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回皮下投与した際の投与1週目の $C_{\max}$ 、 C_{avg} 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ はそれぞれ3980 pg/mL, 1930 pg/mL 及び324 ng·hr/mL、8週目の $C_{\max}$ 、 C_{avg} 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ はそれぞれ5070 pg/mL、2750 pg/mL 及び462 ng·hr/mL であった（いずれも算術平均）。PEG-IFN α -2b の3.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回皮下投与した際の投与12週目の $C_{\max}$ 、 C_{avg} 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ はそれぞれ2620 pg/mL, 1400 pg/mL 及び235 ng·hr/mL であった（いずれも算術平均）。6.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与時の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ の変動係数はそれぞれ44%～51%及び28%～38%であった。6.0 $\mu\text{g/kg}$ から3.0 $\mu\text{g/kg}$ への用量切り替えでは、 $C_{\max}$ 、 C_{avg} 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ は減量に伴って低下した。投与1及び8週目の $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ に基づく累積係数（算術平均）は6.0 $\mu\text{g/kg}$ の用量で1.69であった。8又は12週間反復投与時の CL/F はそれぞれ20%及び30%低下した。

投与8週目（6.0 $\mu\text{g/kg}$ ：導入期）及び12週目（3.0 $\mu\text{g/kg}$ ：維持期）のトラフ濃度（算術平均）はそれぞれ1300 pg/mL 及び626 pg/mL であった。

表 2.7.2: 4 非日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週 1 回反復皮下投与した際の
血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ

週	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	$\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ (ng·hr/mL)	$C_{\max}$ (pg/mL)	C_{avg} (pg/mL)	$C_{\min}$ (pg/mL)	$T_{\max}^{\dagger}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	$R^{\ddagger}$
1	6	20	324 (38)	3980 (44)	1930 (38)	該当せず ^a	24.0 (24.0-72.0)	18.6 [§] (50)	該当 せず ^a
8	6	20	462 (28)	5070 (51)	2750 (35)	1300 (56)	24.0 (24.0-72.0)	14.9 [¶] (49)	1.69 (64)
12	3	20	235 (24)	2620 (33)	1400 (24)	626 (43)	24.0 (24.0-48.0)	12.9 [#] (22)	該当 せず ^a

全12週の投与を終了し、大幅な投与量の変更がなかった被験者（Data Set 1）
算術平均（CV%）
[†]：中央値（範囲）
[‡]：累積係数 $R = \text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ （8週目）/ $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ （1週目）
[§]：14例
[¶]：13例
^{||}：19例
[#]：15例

[資料5.3.3.2.2: P04831_2] 11.4.1章、データセット1

2.7.2.2.1.3 非日本人固形がん患者を対象とする第 I 相試験（C/I97-188試験）（海外試験）

本試験[資料5.3.3.2.3: C/I97-188]は、固形がん患者を対象とした、非無作為化、非対照、非盲検、多施設共同、用量漸増反復投与による第 I 相試験であり、PEG-IFN α -2b の有効性及び安全性を検討するために実施した。本試験は用量漸増期（パート1）と延長投与期（パート2）の2つの期で構成され、薬物動態の評価はパート1にて実施した。

パート1では、進行性固形がん患者34例を対象に、PEG-IFN α -2b を0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 $\mu\text{g/kg}$ 週1回12週間反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度について薬物動態解析を実施した。パート1の被験者のうち、34例中6例が悪性黒色腫患者であった（3.0 $\mu\text{g/kg}$ の2例；4.5 $\mu\text{g/kg}$ の3例；6.0 $\mu\text{g/kg}$ の1例）。血清検体は、投与1及び4週目において、投与前、投与後24、48、72及び168時間に採取した。すべての被験者の薬物動態パラメータ（平均値及び CV%）を[表2.7.2: 5]（投与1週目）及び[表2.7.2: 6]（投与4週目）に要約する。また、クリアランスと用量との相関図を[図2.7.2: 3]に示す。

悪性黒色腫以外の固形がん患者及び悪性黒色腫患者のいずれにおいても PEG-IFN α -2b の全身吸収は良好であり、AUC については投与1及び4週目ともに0.75～7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ の用量範囲で用量の増加に伴う上昇が認められた。なお、 C_{max} 及び T_{max} については、吸収相での採血時点が限られていたため、得られた値の解釈には注意が必要である。また、トラフ濃度が定量下限未満であったこと又は終末相のデータが不足していたことから、多くの被験者で消失速度定数が推定できず、半減期及び分布容積を算出することができなかった。しかしながら、消失速度定数の推定が可能であった被験者で算出した半減期及び分布容積について用量に応じた明らかな変化はみられなかった。単回及び反復投与時のクリアランス（それぞれ CL/F 及び CLss/F）に基づき線形性を探索的に検討した結果、単回及び反復投与のいずれにおいても、クリアランスと用量間の関係に明らかな傾向は認められなかった[図2.7.2: 3]。なお、用量－クリアランス（CL/F 及び CLss/F の統合データ）の線形回帰モデルの傾き（-0.337）の95%信頼区間（-1.97, 1.30）が1を含むことから、用量及びクリアランス間に統計的に有意な関係性は認められなかった。したがって、検討した用量範囲では本薬の薬物動態について線形性からの明らかな逸脱は認められなかった。

なお、本試験では線形性評価の基準となる許容範囲を事前に規定しておらず、かつ十分な検出力を確保したデザインではなかったことに注意が必要である。

また、固形がん患者集団の部分集団である悪性黒色腫患者におけるクリアランス（CL/F 及び CLss/F）の分布は、悪性黒色腫以外の固形がん患者における分布範囲と重複しており、両者の間に明らかなクリアランスの違いは認められなかった[図2.7.2: 4]。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 5 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を単回皮下投与した際の
血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（投与 1 週目）

Dose ($\mu\text{g/kg}$)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/hr/kg)
算術平均	276	40	27024	ND	ND	ND
0.75 [†] CV%	41	69	55	ND	ND	ND
N	3	3	3	0	0	0
算術平均	750	32	75748	38	1160	21.5
1.5 [‡] CV%	16	43	23	17	2	15
N	3	3	3	2	2	2
算術平均	4256	24	326148	56	800	9.46
3.0 CV%	71	0	59	36	50	40
N	4	4	4	4	4	4
算術平均	3057	32	259742	43	1243	20.3
4.5 [§] CV%	44	39	30	24	40	36
N	6	6	6	3	3	3
算術平均	5985	28	502296	38	808	14.1
6.0 CV%	70	35	60	16	59	47
N	6	6	4	4	4	4
算術平均	6231	30	552938	57	1246	15.4
7.5 [¶] CV%	29	36	29	26	58	58
N	12	12	12	8	8	8
ND：データ不十分につき算出せず 全34例中6例が悪性黒色腫患者 [†] ：0.75 $\mu\text{g/kg}$ 投与1週目において、2例で $C_{168 \text{ hr}}$ が定量下限未満 (< 50 pg/mL) [‡] ：1.5 $\mu\text{g/kg}$ 投与1週目において、1例で $\text{AUC}_{0-336 \text{ hr}}$ の可能性あり [W8 (168h) の検体に W15のラベル添付] [§] ：4.5 $\mu\text{g/kg}$ 投与1週目において、1例で $C_{72 \text{ hr}}$ が欠測 ：6.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与1週目において、1例で $C_{72 \text{ hr}}$ 及び $C_{168 \text{ hr}}$ が欠測；1例で $C_{168 \text{ hr}}$ が欠測 [¶] ：7.5 $\mu\text{g/kg}$ 投与1週目において、1例で $C_{48 \text{ hr}}$ が欠測						

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 6 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を週 1 回反復皮下投与した際の
血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（投与 4 週目）

Dose ($\mu\text{g/kg}$)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_z/F (mL/kg)	CL_{ss}/F (mL/hr/kg)	R
算術平均	442	32	48212	46	870	25.7	1.67
0.75 [†] CV%	55	43	64	NA	NA	95	24
N	3	3	3	1	1	3	3
算術平均	1108	24	103948	53	1190	15.4	1.36
1.5 CV%	27	0	31	16	38	30	9
N	3	3	3	3	3	3	3
算術平均	4160	30	498624	55	1080	9.78	2.04
3.0 [‡] CV%	79	40	89	19	56	71	79
N	4	4	3	2	2	3	3
算術平均	2162	66	221325	55	2180	29.2	0.819
4.5 [§] CV%	70	104	63	22	79	67	32
N	4	4	4	2	2	4	4
算術平均	6625	29	523053	57	1480	15.8	1.1
6.0 CV%	74	37	77	34	79	51	11
N	5	5	4	3	3	4	3
算術平均	6801	26	638972	54	1590	17.5	1.11
7.5 [¶] CV%	46	52	41	22	110	109	39
N	10	10	9	7	7	9	9
R：累積係数 NA：該当せず 全29例中4例が悪性黒色腫患者 [†] ：0.75 $\mu\text{g/kg}$ 投与4週目において、1例で $C_{168 \text{ hr}}$ が定量下限未満 [‡] ：3.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与4週目において、1例で $C_{168 \text{ hr}}$ が欠測 [§] ：4.5 $\mu\text{g/kg}$ 投与4週目において、1例で $C_{24 \text{ hr}}$ 、 $C_{48 \text{ hr}}$ 及び $C_{72 \text{ hr}}$ が欠測；1例で $C_{24 \text{ hr}}$ 及び $C_{72 \text{ hr}}$ が欠測 ：6.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与4週目において、1例で $C_{168 \text{ hr}}$ が欠測；1例で $C_{24 \text{ hr}}$ が欠測 [¶] ：7.5 $\mu\text{g/kg}$ 投与4週目において、2例で $C_{168 \text{ hr}}$ が欠測							

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

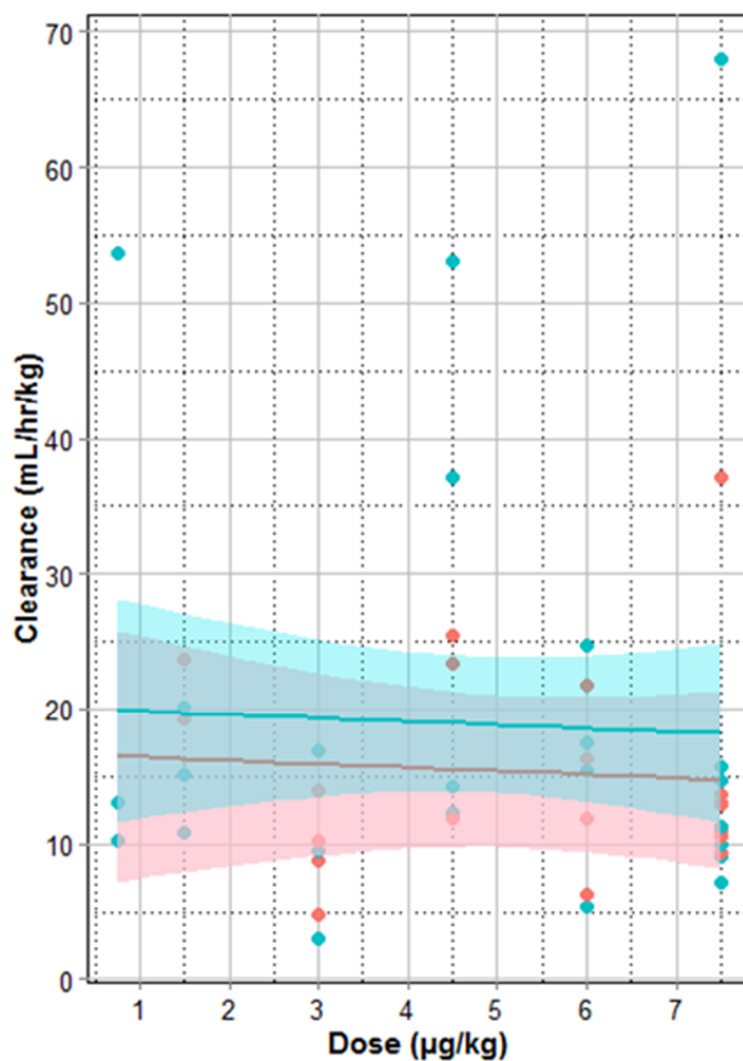


図 2.7.2: 3 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α-2b を 0.75~7.5 μg/kg 週 1 回反復皮下投与した際のクリアランスと用量との関係

● : 初回投与時の CL/F、● : 第4週投与時の CLss/F

データは線形モデルに適合させ、その95%信頼区間を網掛けで示した（水色：CL/F、ピンク：CLss/F）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

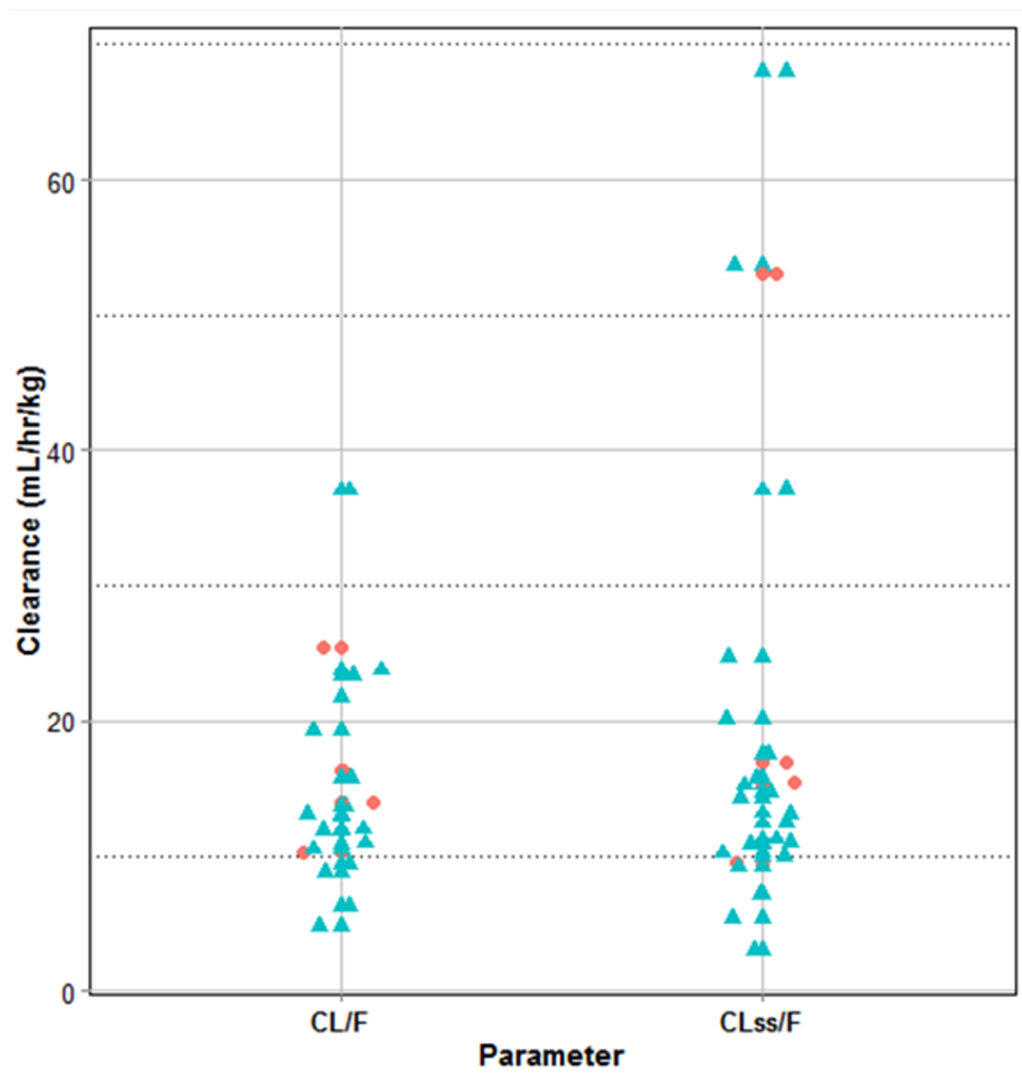


図 2.7.2: 4 非日本人固形がん患者に PEG-IFN α -2b を 0.75~7.5 μ g/kg 週 1 回反復皮下投与した際の悪性黒色腫患者及び悪性黒色腫以外の固形がん患者におけるクリアランス

●：悪性黒色腫患者、▲：悪性黒色腫以外の固形がん患者

2.7.2.2.2 腎機能障害患者を対象とする薬物動態試験（P350試験）（海外試験）

先の申請時に提出した腎機能障害患者における PEG-IFN α -2b の薬物動態試験（C97-040試験）では、非日本人腎機能障害患者；軽度腎機能障害患者（CLcr：50～79 mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr：30～49 mL/min）及び高度腎機能障害患者（CLcr：10～29 mL/min）に PEG-IFN α -2b の1.0 μ g/kg を単回皮下投与したときの PEG-IFN α -2b の薬物動態について検討した（eCTD 受付番号20310001 1-13-01-02項内 2.7.2.2.3.2 項）。この試験は C 型慢性肝炎の適応症の承認取得のために実施した試験であったため、PEG-IFN α -2b の検討用量は1.0 μ g/kg とした。今回、悪性黒色腫患者に対する PEG-IFN α -2b の米国承認用量（6.0 μ g/kg）が C 型肝炎患者に対する承認用量よりも高いことを勘案し、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験をより高用量（4.5 μ g/kg）を用いて実施した（P350試験）[2.7.2.1 項]。悪性黒色腫における術後補助療法のために PEG-IFN α -2b を単独投与する場合には、この試験の結果を用量調整の根拠として反映させることが可能である。ただし、C 型肝炎患者を対象に PEG-IFN α -2b をリバビリンと併用する場合には、リバビリンの用法用量に関する指針を考慮する必要がある。

本試験[資料5.3.3.3.1: P350]は、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに、人口統計学的特性を対応させた健康被験者を対象とした、並行群間、多施設共同、非盲検単回投与試験であった。

中等度腎機能障害患者（CLcr：30～50 mL/min）及び重度腎機能障害／末期腎疾患（ESRD）患者（CLcr：< 30 mL/min）に PEG-IFN α -2b を4.5 μ g/kg 単回皮下投与した際の薬物動態パラメータについて、健康被験者と統計的に比較した[表2.7.2: 7]。健康対照群に比べ、中等度及び重度腎機能障害／ESRD 群では、概して CL/F、Vd/F の値が低く、見かけの $t_{1/2}$ が長かった。また、その傾向は、中等度腎機能障害患者より重度腎機能障害／ESRD 患者で大きかった。 T_{max} のばらつきは大きかったが、 T_{max} の中央値は、中等度腎機能障害群及び健康対照群で12時間、重度腎機能障害／ESRD 群で60時間であり、前者と比較して後方で遅延が認められた。なお、ESRD 患者（CLcr：<15 mL/min）と重度腎機能障害患者との間で薬物動態に明らかな差は認められなかった。

健康被験者群に対する中等度及び重度腎機能障害患者群の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ1.43（1.07, 1.91）及び2.16（1.59, 2.93）であった。PEG-IFN α -2b の4.5 μ g/kg を単回皮下投与したときの健康被験者群に対する中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者群の曝露量の増加の程度は、いずれも1.0 μ g/kg 単回投与時と同程度であったことから、腎機能障害による PEG-IFN α -2b の薬物動態への影響の大きさは PEG-IFN α -2b の投与量に依存しないことが示唆された。

以上のことから、中等度及び重度腎機能障害患者へ6.0 μ g/kg を投与した際の曝露量の増加の程度は、1.0及び4.5 μ g/kg 投与時に見られた結果と類似するものと予想される。

曝露量の増加は腎機能障害の程度と相関する可能性があるため、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害／血液透析を施行中の末期腎疾患患者における曝露量を、正常腎機能を有する患者と類似した曝露量に調整するためには、中等度腎機能障害患者では25%の減量及び重度腎機能障害／血液透析を施行中の末期腎疾患患者では50%の減量を行うことを推奨する。中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害及び末期腎疾患患者に対する PEG-IFN α -2b の推奨開始用量を[表2.7.2: 8]

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

に示す。この用量調整のガイダンスは、悪性黒色腫における術後補助療法のために PEG-IFN α -2b を単独投与する場合に適用する。なお、C 型肝炎患者を対象に PEG-IFN α -2b をリバビリンと併用する場合には、リバビリンの添付文書にて CLcr が 50 mL/min 以下の腎機能障害患者への投与を禁忌としているため、そちらに従うこと。また、CLcr が 50 mL/min より大きい患者に投与する際には、PEG-IFN α -2b の用量調整は不要である。

表 2.7.2: 7 健康対照被験者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者／血液透析施中の ESRD 患者に PEG-IFN α -2b の 4.5 μ g/kg を単回投与した際の

血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの要約及び統計的比較（P350 試験）

		AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	AUC _{0-last} (ng•hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
健康対照 被験者	例数	12	12	12	12	12	12	12
	算術平均	321	313	3513	21.7	85.4	—	43.9
	標準偏差	135	137	2184	7.31	50.1	—	15.3
	CV (%)	42	44	62	34	59	—	35
	中央値	301	296	2835	20.6	71.0	12.0	40.6
	最小値	157	153	1280	10.3	25.6	9.00	28.6
	最大値	695	692	7970	33.9	208	72.0	82.4
	幾何平均 GMCV (%)	300 38	292 40	2976 66	20.5 38	74.3 59	-- --	41.9 32
中等度腎機 能障害患者	例数	6	6	6	6	6	6	6
	算術平均	425	410	3860	15.8	70.2	—	—
	標準偏差	126	122	1380	4.60	23.1	—	—
	CV (%)	30	30	36	29	33	—	—
	中央値	427	409	3525	16.4	73.3	12.0	50.3
	最小値	273	263	2100	9.40	39.2	12.0	41.6
	最大値	571	548	6130	21.1	102	72.0	59.3
	幾何平均 GMCV (%)	408 32	394 32	3659 37	15.2 32	66.8 37	19.4 91	50.7 13
中等度腎機 能障害患者 ／ 健康対照 被験者	GMR	1.43	1.42	1.26	0.69	0.80	—	—
	90% CI	(1.07, 1.91)	(1.06, 1.91)	(0.82, 1.94)	(0.51, 0.93)	(0.53, 1.20)	—	—
	rMSE [†]	0.317	0.319	0.474	0.330	0.445	—	—
重度腎機能 障害患者 [‡]	例数	6	6	6	6	6	6	6
	算術平均	746	698	4738	8.47	42.8	—	58.8
	標準偏差	1455	119	944	2.16	12.2	—	9.3
	CV (%)	20	17	20	25	28	—	16
	中央値	717	676	4685	8.81	39.4	60.0	60.0
	最小値	615	572	3380	5.61	31.8	24.0	42.5
	最大値	1016	899	6340	11.8	62.7	96.3	69.7
	幾何平均 GMCV (%)	735 18	691 16	4661 20	8.24 27	41.4 28	— —	58.1 17
重度腎機能 障害患者 [‡] ／ 健康対照 被験者	GMR	2.16	2.09	1.39	0.43	0.62	—	—
	90% CI	(1.59, 2.93)	(1.53, 2.84)	(0.88, 2.21)	(0.31, 0.60)	(0.40, 0.95)	—	—
	rMSE [†]	0.317	0.319	0.474	0.330	0.445	—	—
GMCV (%)：幾何平均の CV (%)、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間 [†] ：ANOVA モデルで求めた条件付き平均二乗誤差（残差誤差）の平方根 rMSE×100%は被験者内%CV の近似値 [‡] ：血液透析施中の ESRD 患者を含む								

[資料5.3.3.3.1: P350] 11.1章

2.7.2 臨床薬理試験

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 8 中等度及び重度腎機能障害患者並びに末期腎疾患患者における推奨開始用量

腎機能障害の程度	CLcr (mL/min/1.73m ²)	導入期 (8週間)	維持期 (のべ最長5年間)
中等度腎機能障害	30～50	4.5 µg/kg/week	2.25 µg/kg/week
重度腎機能障害	< 30	3 µg/kg/week	1.5 µg/kg/week
末期腎疾患	血液透析を施行中	3 µg/kg/week	1.5 µg/kg/week

2.7.2.2.3 健康成人における薬物代謝酵素系への影響（P392試験）（海外試験）

C型慢性肝炎を適応症とする先の申請では、低用量（1.0～1.5 µg/kg）を用いて薬物相互作用試験（I96-403試験、I97-078試験、P01504試験及び P02337試験）を実施し、その結果は提出済である。本申請での適応症である悪性黒色腫では PEG-IFN α-2b の最高用量が6.0 µg/kg 皮下投与であることを勘案し、より高用量（3.0 µg/kg）を用いた薬物相互作用試験（P392試験）を新たに実施した[2.7.2.1 項]。

本試験[資料5.3.3.4.1: P392]は、健康成人男女被験者を対象として、薬物代謝酵素（CYP 分子種）の活性に及ぼす PEG-IFN α-2b の影響を検討する、非盲検、投与順序固定（fixed-sequence）、単一施設試験であった。初回投与の第1日目に、カフェイン200 mg（CYP1A2の基質）、ミダゾラム2 mg（CYP3A4の基質）、及びトルブタミド500 mg（CYP2C9の基質）からなるプローブカクテルを被験者に経口投与した。第2日目にデシプラミン50 mg（CYP2D6の基質）を経口投与した。第2期の第1日目及び第8日目に PEG-IFN α-2b の3.0 µg/kg を単回皮下投与した。第2期の第9日目及び第11日目にそれぞれ、プローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、及びトルブタミド500 mg）及びデシプラミン50 mg を再度投与した。

薬物代謝酵素活性に及ぼす PEG-IFN α-2b の影響を、PEG-IFN α-2b 併用下及び非併用下における各プローブの血漿中濃度の AUC_{0-∞}比に基づいて推定した。以下にその結果を示す[表2.7.2: 9]。

各プローブの未変化体の曝露量は、プローブカクテルの単独投与と比べて PEG-IFN α-2b とプローブカクテルによる併用投与では、カフェインで約36%増加、ミダゾラムで約18%増加、デシプラミンで約30%増加した。一方、トルブタミドでは PEG-IFN α-2b との併用による変化は認められなかった。これらのことから、PEG-IFN α-2b との併用により、CYP1A2、CYP2D6及び CYP3A4 活性が低下するものと考えられた。ただし、CYP3A4については活性の低下の程度が小さく、臨床的な影響はほとんどないと考えられる。

一方、過去に実施したプローブ試験（P01504試験及び P02337試験）では、CYP2D6（P02337のみ）及び CYP2C9活性の増加が認められ、CYP1A2の活性に変化は認められなかった。これらの結果は今回新たに実施した P392試験の結果と一致しないが、その理由として試験間で異なる評価方法を用いていたことに起因する可能性が考えられた。すなわち、過去の試験（P01504試験及び P02337試験）では、CYP 活性をプローブ基質の未変化体に対する代謝物の比で評価していたのに対し、新たな試験（P392試験）では、CYP 活性をプローブ基質の未変化体のみを指標として評価している。

未変化体に対する代謝物の比を用いて併用／非併用間でのクリアランスの変化を評価する場合、生成した代謝物がさらに下位の代謝又は消失を受けることにより、未変化体のクリアランスに及ぼす併用薬の効果に代謝物のクリアランスが変化することによる交絡が生じる可能性がある。一方、P392試験のように未変化体のみを指標としてクリアランスの変化を評価する場合、代謝物のクリアランスが変化することによる交絡要因を回避でき、CYP に対する PEG-IFN α-2b の作用物質としての影響について、より信頼性の高い評価が可能となる。さらに、未変化体のみを指標とするこの評価方法は、薬物相互作用の評価方法として欧州規制当局に推奨されている方法でもあ

る。過去の試験及び新たな試験間で結果を適切に比較するため、過去の試験（P01504試験及び P02337試験）について P392試験と同様の評価方法（プローブ基質の未変化体のみを指標とする）にて再評価し、P392試験の結果と比較した[表2.7.2: 10]。その結果、これまでに観察されていた見かけ上の矛盾が解消されると共に、CYP1A2、CYP2C9及び CYP3A4の CYP 活性への影響の方向性について、実施したすべてのプローブ試験の間で一貫性のある結果が得られ、さらに、IFN α -2b を含むサイトカインによる肝薬物代謝酵素への影響についてこれまでに報告されている内容とも一致した[資料5.4: 17]、[資料5.4: 18]、[資料5.4: 19]、[資料5.4: 20]。

CYP2D6については試験間での結果の差が完全には解消できなかったものの、使用した基質が過去の試験（デキストロメトルフアン）と新たな試験（デシプラミン）で異なることに起因する可能性が考えられ、特にデキストロメトルフアンは CYP2D6に特異的な基質ではなく CYP3A4によっても代謝を受けることから、試験を通しての直接的な比較は困難であると考ええる。また、検討した用量範囲（1.0～3.0 $\mu\text{g/kg}$ ）では、いずれのプローブについても、相互作用の程度と PEG-IFN α -2b の用量との間に明らかな相関が認められなかったことから、より高用量となる6.0 $\mu\text{g/kg}$ を投与した場合も CYP 活性への PEG-IFN α -2b の影響は、検討した3.0 $\mu\text{g/kg}$ までの結果と同様であることが予想される。薬物相互作用試験3試験（P02337試験、P01504試験及び P392試験）から得られたデータを総合的に評価した結果、PEG-IFN α -2b とトルブタミド、ミダゾラム又はジアフェニルスルホンとの間に、臨床的に有意な薬物動態学的相互作用は認められなかった。このことから、CYP2C9、CYP3A4又は N-アセチルトランスフェラーゼにより代謝される薬剤と PEG-IFN α -2b を併用する場合には、用量調整は必要ない。また、PEG-IFN α -2b との併用により、カフェイン及びデシプラミンの曝露量が中等度増加した。したがって、テオフィリン（CYP1A2の基質）並びにチオリダジン又はフレカイニド（CYP2D6の基質）のような治療域の狭い薬剤を除き、CYP1A2又は CYP2D6により代謝される薬剤と PEG-IFN α -2b を併用する場合には、CYP の活性低下による臨床的な影響はほとんどないものと考えられる。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 9 健康成人被験者における CYP の各種プローブの曝露量に及ぼす

PEG-IFN α -2b（3.0 μ g/kg/week、2 週間皮下投与）併用の影響（P392 試験）

評価対象	PEG-IFN α -2b		例数	C_{max} (ng/mL)	例数	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)
カフェイン (CYP1A2の基質)	非併用 [†]	GM [¶] (95% CI)	13	5140 (4530, 5830)	13	51400 (44100, 59800)
	併用 [‡]		13	5980 (5280, 6770)	13	70100 (58500, 83800)
	併用／非併用	GMR (90%CI)	13	1.16 (1.10, 1.24)	13	1.36 (1.25, 1.49)
ミダゾラム (CYP3A4の基質)	非併用 [†]	GM [¶] (95% CI)	13	18.2 (15.5, 21.4)	13	46.8 (38.9, 56.2)
	併用 [‡]		13	22.6 (19.3, 26.5)	13	55.3 (44.6, 68.6)
	併用／非併用	GMR (90%CI)	13	1.24 (1.07, 1.43)	13	1.18 (1.06, 1.32)
トルブタミド (CYP2C9の基質)	非併用 [†]	GM [¶] (95% CI)	13	39.9 (35.2, 45.2)	9	564 (517, 614)
	併用 [‡]		13	39.6 (36.2, 43.3)	8	535 (480, 596)
	併用／非併用	GMR (90%CI)	13	0.99 (0.92, 1.07)	6	0.95 (0.89, 1.01)
デシプラミン (CYP2D6の基質)	非併用 [§]	GM [¶] (95% CI)	13	16.6 (12.2, 22.5)	13	332 (223, 493)
	併用		13	17.9 (13.0, 24.7)	13	431 (285, 653)
	併用／非併用	GMR (90%CI)	13	1.08 (1.00, 1.16)	13	1.30 (1.18, 1.43)

GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均比、CI：信頼区間
[†]：第1期の-1日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。
[‡]：第2期の1日目及び8日目に3.0 μ g/kg の PEG-IFN α -2b 皮下注射液（凍結乾燥製剤を溶解させた溶液）を単回皮下注射後、第2期の9日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。
[§]：第1期の-1日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与後、第1期の2日目にデシプラミン50 mg（プローブ）を単回経口投与。
^{||}：第2期の1日目及び8日目に3.0 μ g/kg の PEG-IFN α -2b 皮下注射液（凍結乾燥製剤を溶解させた溶液）を単回皮下注射後、第2期の9日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与後、第2期の11日目にデシプラミン50 mg（プローブ）を単回経口投与。
[¶]：自然対数変換値に対して実施した混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出。

[資料5.3.3.4.1: P392] 11.1章

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 10 CYP の各種プローブの曝露量に及ぼす PEG-IFN α -2b 併用の影響

評価対象	対象被験者	PEG-IFN α -2b の用量	幾何平均比 [†] (90%信頼区間)	
			AUC [‡]	C _{max}
カフェイン (CYP1A2の基質)	C型慢性肝炎患者 22例 (P02337試験 [§])	1.5 μ g/kg/week (4週間)	1.39 (1.04~1.84)	1.02 (0.89~1.16)
	健康被験者 24例 (P01504試験 [§])	1 μ g/kg/week (4週間)	1.18 (1.07~1.31)	1.12 (1.05~1.19)
	健康被験者 13例 (P392試験)	3.0 μ g/kg/week (2週間)	1.36 (1.25~1.49)	1.16 (1.10~1.24)
トルブタミド (CYP2C9の基質)	C型慢性肝炎患者 22例 (P02337試験 [§])	1.5 μ g/kg/week (4週間)	1.1 (0.87~1.39)	該当せず
	健康被験者 24例 (P01504試験 [§])	1 μ g/kg/week (4週間)	0.90 (0.81~1.00)	該当せず
	健康被験者 13例 (P392試験)	3.0 μ g/kg/week (2週間)	0.95 (0.89~1.01)	0.99 (0.92~1.07)
デキストロメトルフ アン臭化水素酸塩 (CYP2D6及び CPY3A4の基質)	C型慢性肝炎患者 22例 (P02337試験 [§])	1.5 μ g/kg/week (4週間)	0.96 (0.52~1.78)	該当せず
	健康被験者 24例 (P01504試験 [§])	1 μ g/kg/week (4週間)	2.03 (1.55~2.67)	該当せず
デシプラミン (CYP2D6の基質)	健康被験者 13例 (P392試験)	3.0 μ g/kg/week (2週間)	1.30 (1.18~1.43)	1.08 (1.00~1.16)
ミダゾラム (CYP3A4の基質)	C型慢性肝炎患者 24例 (P02337試験 [§])	1.5 μ g/kg/week (4週間)	1.07 (0.86~1.33)	1.12 (0.88~1.43)
	健康被験者 24例 (P01504試験 [§])	1 μ g/kg/week (4週間)	1.07 (0.99~1.16)	1.33 (1.15~1.53)
	健康被験者 13例 (P392試験)	3.0 μ g/kg/week (2週間)	1.18 (1.06~1.32)	1.24 (1.07~1.43)
ジアフェニルスルホン (N-アセチルトランス フェラーゼの基質)	C型慢性肝炎患者 24例 (P02337試験 [§])	1.5 μ g/kg/week (4週間)	1.05 (0.97~1.14)	1.03 (0.94~1.12)

[†]：幾何平均比（PEG-IFN α -2b 併用／非併用）
[‡]：AUC 表示列の値は以下のパラメータを用いて評価した；カフェイン：AUC_{0- ∞} 、トルブタミド：投与後48時間の尿中排泄量（P02337試験及び P01504試験）又は AUC_{0- ∞} （P392試験）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩：投与後24時間の尿中排泄量（P02337試験）又は投与後48時間の尿中排泄量（P01504試験）、ミダゾラム：AUC_{0- ∞} 、ジアフェニルスルホン：AUC_{0-last}
[§]：未変化体のみを指標として再評価した結果

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 悪性黒色腫患者の薬物動態に関する民族差の考察

PEG-IFN α -2b の6.0 $\mu\text{g/kg}$ を週1回皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータ（ $\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ 及び C_{max} ）について、日本人（P370試験）及び非日本人（P04831試験）の悪性黒色腫患者の間で比較した。両試験の用法用量及び採血スケジュールは同じであった。投与例数はそれぞれ9例及び32例であったが、試験期間中に行われた用量調整を考慮し、比較解析に使用したデータセットは以下のとおりである；

P370試験： PEG-IFN α -2b を1又は8週に投与した全例。ただし、7週が未投与であった1例（被験者60012）は、8週の投与前値が他の被験者と比較して明らかに低く、7週目の投与が実施されなかった影響が顕著であったため解析対象から除外した。
（投与1週目：9例、投与8週目：6例）

P04831試験： 用量調整なしで PEG-IFN α -2b を1又は8週に投与した全例。（投与1週目：32例、投与8週目：21例）

日本人悪性黒色腫患者における PEG-IFN α -2b の血清中濃度-時間プロファイルの分布範囲は、概して、非日本人悪性黒色腫患者で観察された PEG-IFN α -2b の血清中濃度-時間プロファイルの分布範囲に含まれており、民族間で著しい違いは認められなかった[図2.7.2: 5]。このことは、日本人患者の AUC 及び CL/F の分布範囲が非日本人での分布範囲に含まれることと一貫している[図2.7.2: 6] [図2.7.2: 7]。また、[2.7.2.2.1.1 項]及び[2.7.2.2.1.2 項]でも記載したとおり、これら2試験では C_{max} を適切に評価するための吸収相における採血時点が限られているため、データの解釈に注意は必要ではあるが、同様の傾向は、 C_{max} 及び Vz/F でも観察され、両試験の個別値の分布は重複しており、日本人及び非日本人患者間で明らかな差は認められない。日本人患者における PEG-IFN α -2b の曝露量は概して、すでに安全性及び有効性が確立されている非日本人患者での範囲内に収まっていることから、日本人患者における安全性及び有効性にも臨床上有意味な差はないものと予想される。

一方、日本人及び非日本人悪性黒色腫患者における C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ について、統計学的な比較解析を実施したところ、日本人患者における曝露量（ C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ ）は非日本人に比べて30%～40%低いことが示唆された[表2.7.2: 11]及び[表2.7.2: 12]。このことは、前述した視察評価に基づく結果と大きく矛盾はしないものの、日本人を対象とした試験（P370試験）は、薬物動態の評価対象となる症例数が9例（投与1週）又は6例（投与8週）と少なく、統計学的な比較解析を行うには限界があることに注意しなければならない。すなわち、P370試験は曝露量について統計学的に比較するために必要な検出力を確保しておらず、さらに、差の許容範囲を事前に規定していない。

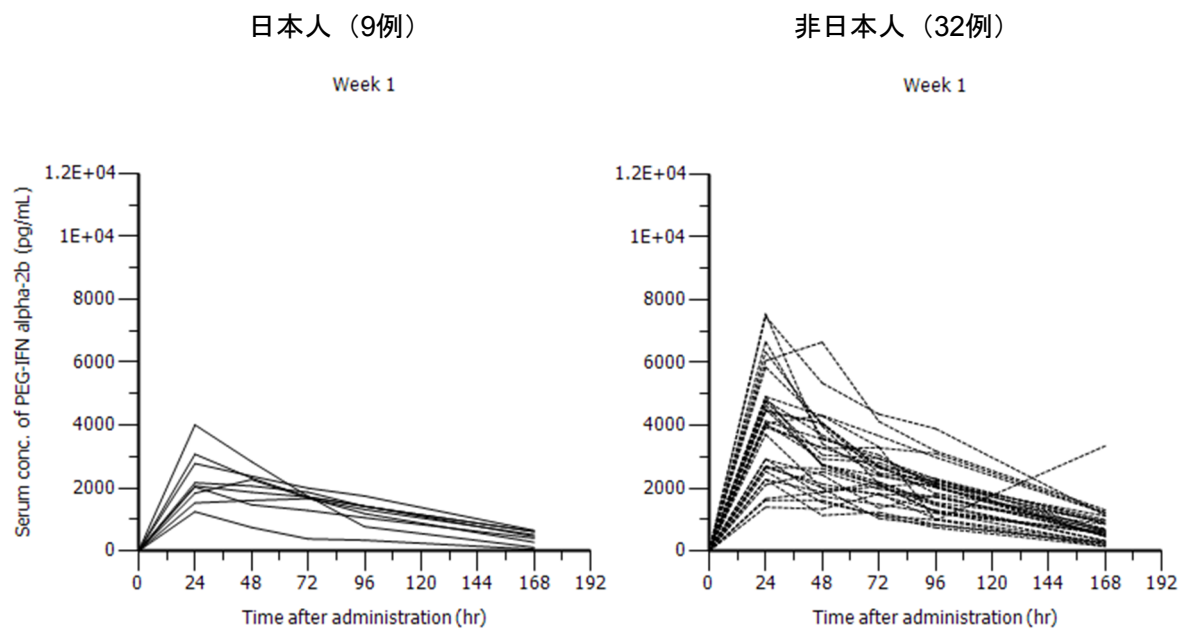
したがって、日本人及び非日本人悪性黒色腫患者における C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-168 \text{ hr}}$ について実施した統計学的比較解析の結果は限定的に解釈すべきである。このように、P370試験と P04831試験の間で統計学的な比較解析を行うには試験デザイン上の制約があるものの、データのばらつきを考慮した前述の視察評価において PEG-IFN α -2b の薬物動態に臨床的に意味があると考えられる差

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

はないと判断されたことから、非日本人のデータを日本人に外挿することは適切であると考える。

初回投与時（投与1週時）



投与8週時

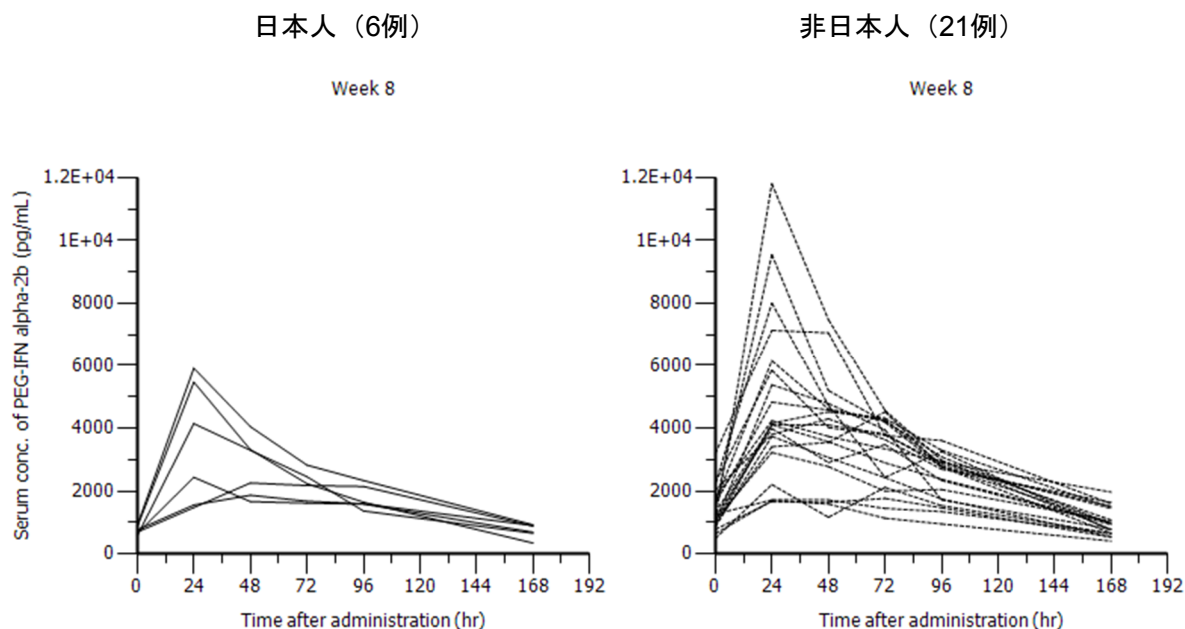


図 2.7.2: 5 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の 6.0 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度推移（P370 試験、P04831 試験）

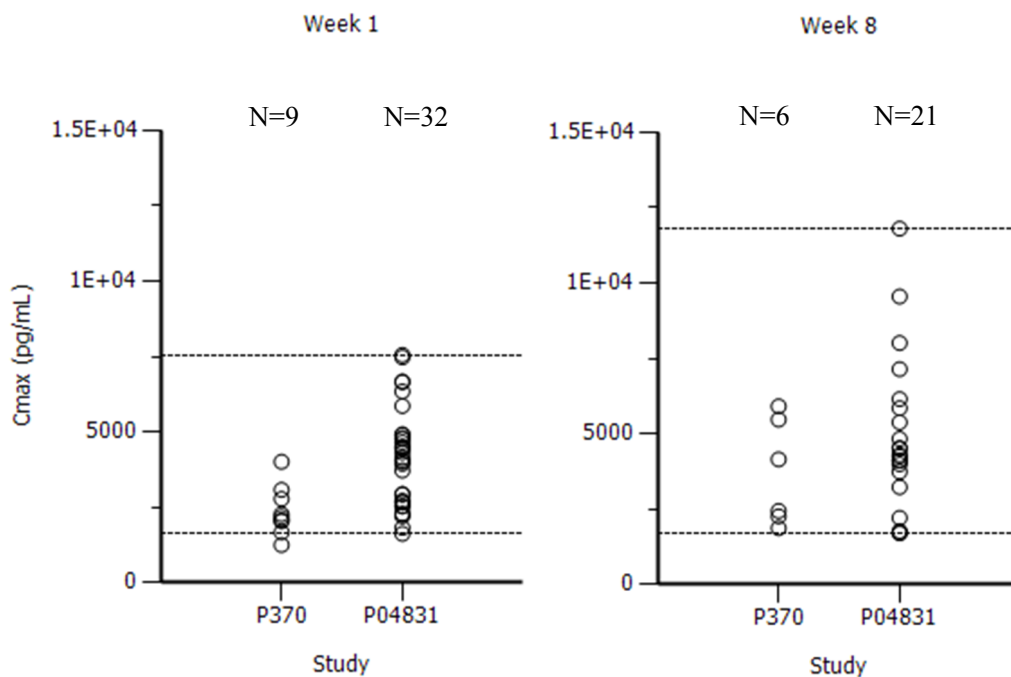
左図：日本人（P370/試験）、右図：非日本人（P04831試験）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

C_{max}



AUC_{0-168h}

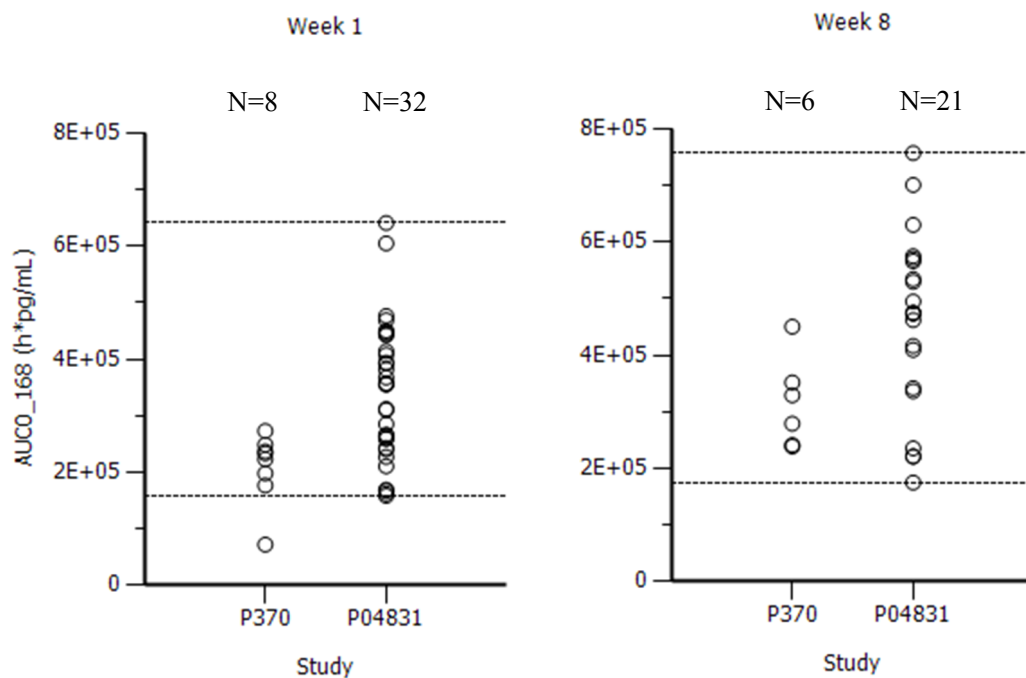


図 2.7.2: 6 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α-2b の 6.0 µg/kg を週 1 回反復皮下投与した際の PEG-IFN α-2b の C_{max} 及び AUC_{0-168 hr} の個別値に基づく比較 (P370 試験、P04831 試験)

○：個別値、----：P04831での最小値及び最大値

左図：初回投与時（投与1週）、右図：投与8週時

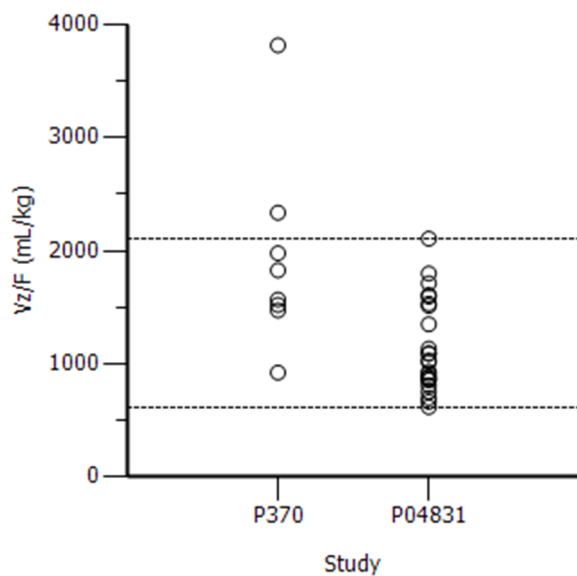
P370：日本人悪性黒色腫患者、P04831：非日本人悪性黒色腫患者

2.7.2 臨床薬理試験

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Vz/F



CL/F

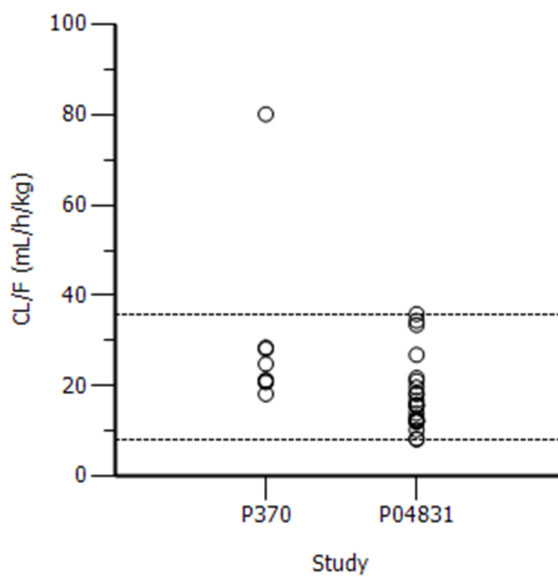


図 2.7.2: 7 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の 6.0 μ g/kg を単回皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の Vz/F 及び CL/F の個別値に基づく比較 (P370 試験、P04831 試験)

○：個別値、----：P04831での最小値及び最大値
P370：日本人悪性黒色腫患者（8例）、P04831：非日本人悪性黒色腫患者（24例）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2: 11 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の 6.0 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータの民族間比較（初回投与時）

薬物動態パラメータ	日本人			非日本人			比 (日本人／非日本人)		rMSE [†]
	例数	GM	95% CI	例数	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC _{0-168hr} (ng•hr/mL)	8	195	(148, 257)	32	320	(279, 367)	0.61	(0.47, 0.79)	0.384
C _{max} (pg/mL)	9	2252	(1720, 2950)	32	3789	(3284, 4372)	0.59	(0.46, 0.77)	0.400

CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均値の比
[†]：rMSE：線形効果モデルで求めた条件付き平均二乗誤差（残差誤差）の平方根
rMSE×100%は被験者間%CV の近似値
自然対数変換値に対して実施した線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出

表 2.7.2: 12 日本人及び非日本人の悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b の 6.0 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータの民族間比較（8 週投与時）

薬物動態パラメータ	日本人			非日本人			比 (日本人／非日本人)		rMSE [†]
	例数	GM	95% CI	例数	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC _{0-168hr} (ng•hr/mL)	6	307	(223, 422)	21	426	(360, 505)	0.72	(0.53, 0.97)	0.377
C _{max} (pg/mL)	6	3338	(2150, 5182)	21	4308	(3406, 5450)	0.77	(0.51, 1.17)	0.523

CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均値の比
[†]：rMSE：線形効果モデルで求めた条件付き平均二乗誤差（残差誤差）の平方根
rMSE×100%は被験者間%CV の近似値
自然対数変換値に対して実施した線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QTc 間隔への影響を検討した臨床薬理試験（P391試験）（海外試験）

本試験[資料5.3.4.1.1: P391]は、健康男女被験者39例を対象とした、PEG-IFN α -2b の単回皮下投与が QTc 間隔に及ぼす影響を検討する非盲検、投与順序固定、2期、単施設試験であった。本試験では、陽性対照については評価しなかった。各期において、被験者にプラセボ（滅菌生理食塩液）又は PEG-IFN α -2b（4.5 μ g/kg）を単回皮下投与した。PEG-IFN α -2b の投与に関連するインフルエンザ様症状を最小限に抑えるために、プラセボ（第1期）及び PEG-IFN α -2b（第2期）投与の約1時間前から投与後24時間までの間に、アセトアミノフェン（1000 mg）及びイブプロフェン（600 mg）を投与した。本試験では、PEG-IFN α -2b の推奨最高用量である6.0 μ g/kg よりも約25%低い4.5 μ g/kg を投与したが、腎機能障害患者を対象とする薬物動態試験（P350試験）で健康被験者に PEG-IFN α -2b を4.5 μ g/kg 単回投与したときの曝露量の個体間変動から、4.5 μ g/kg を単回投与された被験者の約10%では1点又はそれ以上の測定時点において6.0 μ g/kg を投与したときの曝露量と一致するであろうと予想された。この用量で得られる曝露量の範囲において、6.0 μ g/kg を投与したときに相当する曝露濃度を含む薬物動態と QTc との関係をモデル化した。[2.7.2.4.1.1 項] [2.7.2.4.1.2 項]。

2.7.2.4.1.1 QTc 間隔に及ぼす PEG-IFN α -2b の影響 [資料5.3.4.1.1: P391] 11章

PEG-IFN α -2b を投与していないプラセボ及びベースラインで得られたデータに基づいて QT 間隔の補正方法を検討したところ、Fridericia 法を用いた方法（QTcF）では補正が不十分（RR 間隔に対する傾き=0.0190、95%CI=0.01, 0.03）であったことから、試験集団特有の補正方法（QTcP）を用いることとした。PEG-IFN α -2b 群及びプラセボ群についてそれぞれ対応する時点ごとに QTcP 値のベースラインからの変化値を算出し、さらに、QTcP 値のベースラインからの変化値について PEG-IFN α -2b 群とプラセボ群の差の最小二乗平均（LSM）及び90%信頼区間を算出した。その結果、プラセボ群に対する PEG-IFN α -2b 群のベースラインからの変化値の差は、いずれの測定時点でも10 ms 未満であり、LSM の最大値（90%CI）は3.62 ms（1.05, 6.19）であった。PEG-IFN α -2b 群については、投与後36時間にかけて QTcP 値の短縮傾向が観察されたが、この傾向はプラセボ群では観察されず、プラセボ群との LSM の差の最大値（90%CI）は投与後36時間において-16.85（-19.42, -14.28）であった。カテゴリーカル解析において注目すべき点はなく、また、ECG パラメータにおける顕著な変化も認められなかった。PEG-IFN α -2b の投与後12時間に洞性頻脈の発現増加が認められ、投与後約36時間に被験者の大半で、QTcP 間隔の平均値の短縮が最大になると共に体温上昇が認められた。この評価から、PEG-IFN α -2b は悪性黒色腫の治療における適切な用量で QT 間隔を延長しないことが明らかとなった。

2.7.2.4.1.2 PEG-IFN α -2b が誘発する体温及び心拍数変化が QTc に及ぼす影響 [資料5.3.4.1.1: P391] 16.2.6.2章

PEG-IFN α -2b の血清中濃度の上昇 [傾き = -0.002771 、(95% CI -0.004428 , -0.001115)] [図2.7.2: 8] 及び体温上昇 [傾き = -6.898154 、(95% CI -8.790123 , -5.006185)] [図2.7.2: 9]により QTcP 間隔のベースラインからの変化値は増加しなかったが、わずかに減少傾向を示した。インターフェロンの副作用から予想されたとおり、被験者は、解熱剤の予防処置にもかかわらず高体温を伴うインフルエンザ様症状を発現し、心臓の再分極の評価を複雑なものにした。PEG-IFN α -2b が心臓の再分極に及ぼす直接的な影響は、逐次的に次の2段階の補正を経て分析された; 1) 両期 (PEG-IFN α -2b vs. プラセボ) のデータを用いて心拍数の変化を明らかにする、2) 体温に関連する QT 間隔の変化を明らかにする。この分析から、PEG-IFN α -2b に関連する体温上昇に伴い、QT 短縮を引き起こす心拍数の増加が生じることが明らかとなった。心拍数と体温の変化を統合するために構築された濃度-QT モデルにより、心拍数及び体温変化を説明した後では、観察された QT 短縮はもはや存在しないことが証明された[図2.7.2: 10]。QT 間隔に及ぼす PEG-IFN α -2b の影響を検討するための、さらなる2つの直交法 (QT60及び Binning) を用いた評価結果は、モデルによる評価結果と一致していた。

得られたエビデンス全体から以下のことが考えられる;

- 1) 本試験で観察された QT 間隔短縮は、PEG-IFN α -2b の曝露濃度とは直接的に関係なく、むしろ体温上昇が間接的な原因になっている。
- 2) 6.0 $\mu\text{g/kg/week}$ の導入期投与において PEG-IFN α -2b の曝露濃度が QT 間隔に及ぼす影響はわずかで、臨床的に有意ではないと推定された。6.0 $\mu\text{g/kg/week}$ の投与による定常状態の C_{max} の予測値 (5070 pg/mL) が QT 間隔に及ぼす影響は、心拍数及び体温を考慮に入れると -1.25 ms、95%信頼区間は $3.48 \sim -5.98$ ms と推定された。

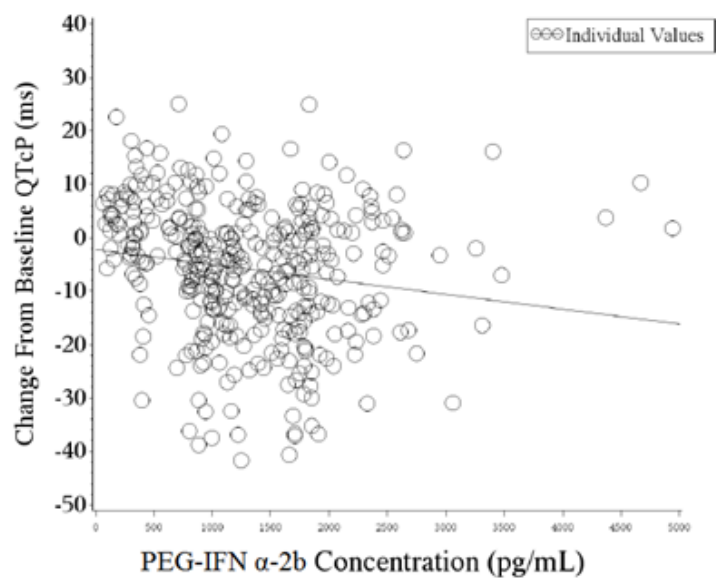


図 2.7.2: 8 QTcP 値のベースラインからの変化値及び PEG-IFN α -2b 濃度の個別値の相関図

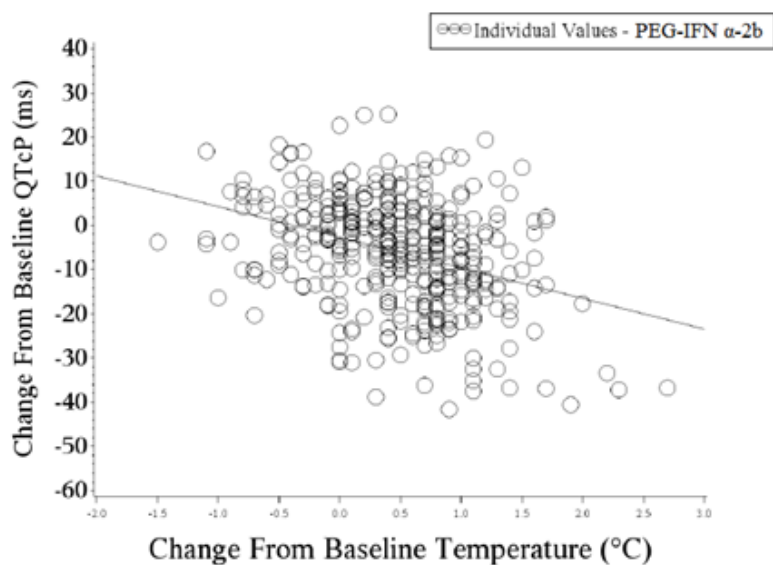


図 2.7.2: 9 QTcP 値のベースラインからの変化値及び体温のベースラインからの変化値の個別値の相関図（PEG-IFN α -2b 投与後）

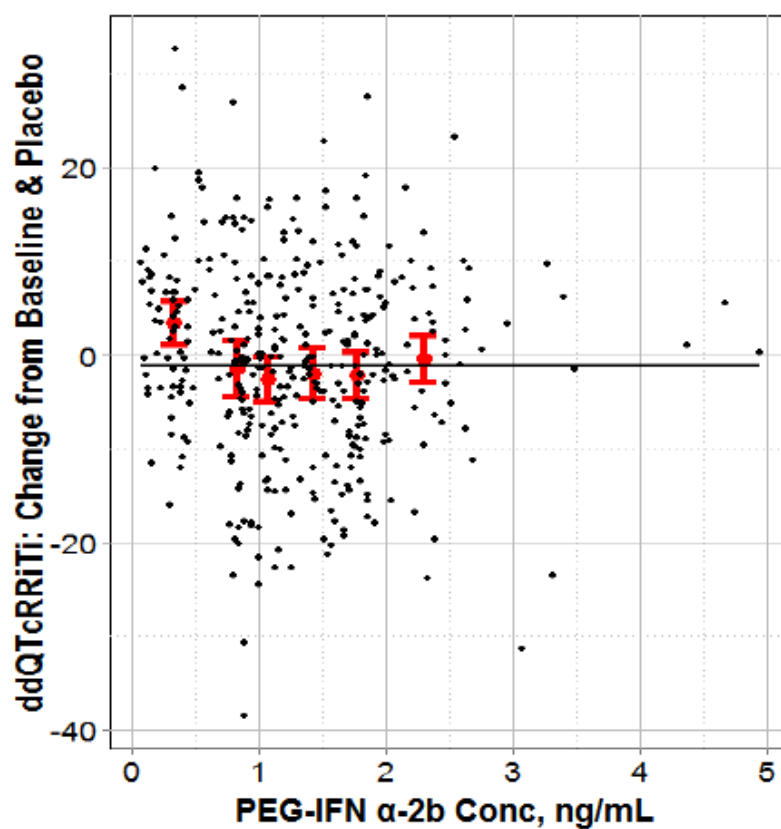


図 2.7.2: 10 心拍数及び体温で補正した QT 値のベースラインからの変化値（対応する時間ごとにプラセボとの差を算出）と PEG-IFN α-2b 濃度との関係図

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.5 付録

該当なし

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	4
略号及び用語の定義.....	6
2.7.3.1 背景及び概観.....	8
2.7.3.1.1 有効性を評価する試験デザイン.....	8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.3.2.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）.....	12
2.7.3.2.2 国内第Ⅰ相試験（P370試験）.....	13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	13
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	18
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....	33
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の分析.....	52
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	53

表一覧

	頁
表2.7.3: 1	試験デザイン及び結果の要約..... 11
表2.7.3: 2	ITT 及び治験実施計画書の適格基準を満たす集団の要約..... 13
表2.7.3: 3	患者背景の要約..... 14
表2.7.3: 4	CRF におけるベースラインの疾患特性の要約 15
表2.7.3: 5	CRF におけるベースラインの疾患特性 原発巣及び所属リンパ節の外科的切除の要約..... 16
表2.7.3: 6	登録時におけるベースラインの疾患特性の要約..... 17
表2.7.3: 7	P370試験の患者背景..... 18
表2.7.3: 8	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団） 19
表2.7.3: 9	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団） 期間ごとのイベント（再発又は死亡）及び打ち切り数..... 20
表2.7.3: 10	無再発生存期間イベントの要約 CRF に基づくイベントの種類及び発生部位 21
表2.7.3: 11	CRF に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団） 22
表2.7.3: 12	独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団） 23
表2.7.3: 13	独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団） 期間ごとのイベント（遠隔転移又は死亡）及び打ち切り数..... 24
表2.7.3: 14	無遠隔転移生存期間イベントの要約 CRF に基づくイベントの種類及び発生部位 25
表2.7.3: 15	CRF に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団） 25
表2.7.3: 16	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発期間の解析（ITT 集団） 26
表2.7.3: 17	全生存期間（ITT 集団） 26
表2.7.3: 18	全生存期間（ITT 集団） 期間ごとのイベント（死亡）及び打ち切り数..... 27
表2.7.3: 19	無再発生存期間及び無遠隔転移生存期間（P370試験） 28
表2.7.3: 20	治癒率モデルによる無再発生存期間の推定値 ITT 集団及び登録時のベースライン情報に基づくサブグループの解析..... 29
表2.7.3: 21	6ヵ月目以降の規定来院における来院可能期間..... 30
表2.7.3: 22	無再発生存期間及びハザード比（ITT 集団） PEG-IFN α -2b 群のイベント発生又は打ち切りまでの期間を仮想的に短縮した 追加解析..... 33
表2.7.3: 23	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間のサブグループ解析 36
表2.7.3: 24	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析 （治験実施計画書の適格基準を満たす集団） 41

表2.7.3: 25	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析 （原資料が確認された集団）	41
表2.7.3: 26	独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間のサブグループ解析	44
表2.7.3: 27	全生存期間のサブグループ解析	49

図一覧

	頁
図2.7.3: 1 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (ITT 集団)	20
図2.7.3: 2 無再発生存期間のハザード率の経時的推移 (ITT 集団)	22
図2.7.3: 3 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (ITT 集団)	23
図2.7.3: 4 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (ITT 集団)	27
図2.7.3: 5 12ヵ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線	31
図2.7.3: 6 18ヵ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線	31
図2.7.3: 7 24ヵ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線	32
図2.7.3: 8 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間のサブグループ解析	35
図2.7.3: 9 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N1サブグループ)	37
図2.7.3: 10 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が1個のみのサブグループ)	38
図2.7.3: 11 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N2サブグループ)	38
図2.7.3: 12 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が複数個のサブグループ)	39
図2.7.3: 13 無再発生存期間のハザード率の経時的推移 (N1サブグループ)	39
図2.7.3: 14 無再発生存期間のハザード率の経時的推移 (N2サブグループ)	40
図2.7.3: 15 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間のサブグループ解析	43
図2.7.3: 16 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N1サブグループ)	45
図2.7.3: 17 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が1個のサブグループ)	45
図2.7.3: 18 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N2サブグループ)	46
図2.7.3: 19 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が複数個のサブグループ)	46
図2.7.3: 20 全生存期間のサブグループ解析	48
図2.7.3: 21 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N1サブグループ)	50
図2.7.3: 22 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が1個のサブグループ)	50
図2.7.3: 23 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N2サブグループ)	51

図2.7.3: 24 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Months）（所属リンパ節病変が複数個のサブグループ）	51

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

略号及び用語の定義

略号	定 義	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国対がん合同委員会
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	clearance or apparent clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DAP	data analysis plan	データ解析計画書
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EU	European Union	欧州連合
F	female	女性
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HDI	high-dose interferon alfa-2b	高用量インターフェロン アルファ-2b
HR	hazard ratio	ハザード比
IFN α-2b	interferon alfa-2b	インターフェロン アルファ-2b
IRC	Independent Review Committee	独立レビュー委員会
ITT	intent-to-treat	治療意図に基づく解析
LDI	low-dose interferon alfa-2b	低用量インターフェロン アルファ-2b
M	male	男性
MIU	million international units	x10 ⁶ IU（百万国際単位）
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NR	not reached	
N1	protocol-defined Stage N1 disease; microscopically node-positive subjects	治験実施計画書で規定した Stage N1 鏡検によりリンパ節病変が認められる患者
N2	protocol-defined Stage N2 disease; clinically node-positive subjects	治験実施計画書で規定した Stage N2 臨床的にリンパ節病変が認められる患者
OBS	observation	観察群
OS	overall survival	全生存期間
PEG-IFN α-2b	pegylated interferon alfa-2b	ペグインターフェロン アルファ-2b
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	全身状態の指標
QOL	quality of life	生活の質
QW	once weekly	週1回
RFI	recurrence-free interval; relapse-free interval	無再発期間
RFS	recurrence-free survival; relapse-free survival	無再発生存期間
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2Ka}		吸収半減期
t _{1/2Ke}		消失半減期
TxN1	protocol-defined stage N1 disease	治験実施計画書で規定した Stage N1
TxN2	protocol-defined stage N2 disease	治験実施計画書で規定した Stage N2

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

略号	定 義	
UKCCCR	United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research	英国癌研究調整委員会
US	ultrasound	超音波検査
V/F	volume of distribution	分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
yr(s)	year(s)	年

2.7.3 臨床の有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ペグインターフェロン アルファ-2b（PEG-IFN α -2b、MK-4031、SCH 54031）の有効性の評価は、Stage III の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）の成績に基づいて行った。また国内では、Stage II 又は III の悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅰ相試験〔P370試験（P08556試験）〕を実施し、探索的目的として有効性を検討した。

上記のほか、Stage III の悪性黒色腫患者を対象とした PEG-IFN α -2b とインターフェロン アルファ-2b（IFN α -2b）とを比較する海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）が実施されたが、予定通りに登録が進まず（目標450例に対し126例）、また試験途中に ECOG1690試験[資料5.4: 28]の結果が報告されたため、中止が決定された。したがって、本試験では有効性の結果は得られなかった。また、同じく悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（P04831試験）では、有効性の解析は計画されておらずデータは得られていない。

本項では、評価資料である EORTC18991試験における Stage III の悪性黒色腫患者に対する、術後補助療法としての PEG-IFN α -2b 投与の有効性データを示す。また、国内第Ⅰ相試験成績も記載する。

2.7.3.1.1 有効性を評価する試験デザイン

EORTC18991試験は、Stage III の悪性黒色腫患者（原発巣の切除及びリンパ節郭清後に病変が認められないハイリスクの悪性黒色腫患者）を対象に、術後補助療法として PEG-IFN α -2b を投与した試験であり、欧州がん研究・治療機構（EORTC）によりデザインされ、実施された。本試験は主に欧州の17ヵ国101施設で実施され、2000年に開始し2003年に登録を完了した。計1,256例を PEG-IFN α -2b 群又は観察群（投与なし）に、1：1の比で無作為に割り付けた。全例に対し、試験登録前70日以内にリンパ節郭清を実施するものとした。

治験実施計画書の規定に従い、層別無作為化割付けを行った。層別化因子のうち Stage N1は、リンパ節郭清前に鏡検下で確認でき、触知が不可能な又は臨床的に明らかでないリンパ節病変が認められた患者集団（N1サブグループ）とし、Stage N2は、リンパ節郭清前に臨床的に触知可能なリンパ節病変が認められた患者集団（N2サブグループ）とした。その他、所属リンパ節病変の数（1個、2～4個又は5個以上）、原発巣における Breslow の腫瘍深達度及び潰瘍形成の有無、患者の性別、並びに実施施設を層別化因子とした。

導入期として PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg/週を8週間皮下投与（SC）した後、維持期として同剤3 μ g/kg/週をSCにて252週、計5年間（260週）投与した。用量は、安全性に基づき Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）のスコアが0～1（Karnofsky PS スコア90～100%）で維持されるように調整した。

PEG-IFN α -2b は、海外で悪性黒色腫の適応で承認されているインターフェロン アルファ-2b（IFN α -2b）を、PEG 化した製剤である。EORTC18991試験で PEG-IFN α -2b を用いた根拠は、特に欧州の実臨床で術後補助療法として使用されており、また PEG-IFN α -2b の活性本体である IFN α -2b（[資料5.4: 9]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 1]、[資料5.4: 29]、[資料5.4: 30]、[資料5.4: 31]、[資料5.4: 32]、[資料5.4: 33]、[資料5.4: 34]、[資料5.4: 35]、[資料5.4: 36]）の曝露量を可能な限り高くす

評価には、局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移の有無及び発生時期などの正確な記録が必要なため、症例報告書（CRF）にそれらの情報を記録し、データベースロック及び解析前に原資料のモニタリング及び検証を行った。CRFには、初めて再発、転移等のイベントを確定した際のCT、画像、検査及び生検データを記載した。また、イベントを確認した手法及び部位、並びに臨床検査、放射線学的及び病理学的検査を実施した日のほか、局所再発、遠隔転移又は新たな原発腫瘍に対して実施した治療などについても記載した。再発、転移等に対する放射線学的及び病理学的検査の報告書の確認が有益かつ適切である場合は、それらを試験実施施設から回収し、独立レビュー委員会（IRC）が検討を行い、試験実施施設に詳細を確認してCRFの記録を裏付けた。IRCは、割り付けられたすべての患者データを盲検下で独自に評価し、最初に局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移を認めた日付、及び局所再発後、最初に遠隔転移を認めた日付（該当する場合）を含め、再発、転移等の情報を確定した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

再発、転移等のイベントが発生していない場合も、その状況を CRF で確認し、モニタリングで原資料と突き合わせ、正確に記載されているかを確認した。毎回の患者来院時に、検査を実施した日、胸部 X 線検査の実施又は未実施、再発の有無を CRF に記載した。また、前回の来院以降に認められた有害事象、治験中止の主な理由、入院の有無と理由、死因、再発日及び再発の種類（in-transit 転移など）や画像及び臨床検査手法についても記載した。これらのデータを用いて、IRC が各患者のイベント発生日を同定することも可能であった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）及び国内第Ⅰ相試験（P370試験）の概要及び主な結果を[表2.7.3: 1]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3: 1 試験デザイン及び結果の要約

試験番号 施設数 実施期間 実施状況	試験デザイン 試験の目的 対照群	選択基準に 合致する診 断	薬剤名 投与量 投与方法	評価項目	登録患者数 [†] 年齢 性別	主要評価項目及び結果	副次評価項目及び結果
EORTC18991 101施設 (EU、豪州、 イスラエル) 2000年7月～ 2006年8月 完了	第Ⅲ相、無 作為化、非 盲検 有効性及び 安全性の確 認試験 観察群を対 照	細胞学的ま たは組織学 的に確認さ れた、皮膚 原発などの ハイリスク (Stage III) 悪性黒色腫 に罹患した 18～70歳の 男女	PEG-IFN α-2b 6 µg/kg SC, QW (最初8週 間；導入期)、 3 µg/kg SC, QW (9週目から 260週まで；維 持期)	主要：RFS 副次： DMFS、 RFI、OS、 毒性、患者 コンプライ アンス、 QOL 及び費 用	PEG-IFN α-2b 群： 627 (ITT) / 622 (治 験実施計画書の基 準に合致) / 607 (投 与) 観察群：629 (ITT) / 617 (治験実施計 画書の基準に合致) 18 -70歳 男性731 / 女性525	リンパ節郭清後の PEG-IFN α-2b による術 後補助療法は、観察群に 比べ持続的かつ統計的 有意に再発及び死亡リ スクを低減させた (HR=0.82、95%CI 0.71 ～0.96、P=0.0108、未調 整ログランク検定)。ま た RFS 中央値は投与群 で9.2ヵ月延長した。	DMFS に対する治療効果 は RFS と類似していた が、統計的な有意差は見 られなかった (HR=0.88、 95%CI 0.75～1.03、 P=0.1071、未調整ログラ ンク検定)。治療効果は 長期間持続し、サブグル ープ間で一致した。
P370 4施設（日本） ■■■■年■■月～ 継続中	第 I 相、非 盲検 忍容性及び 安全性の評 価 非対照	Stage II 又は III の悪性黒 色腫に罹患 した20歳以 上75歳未満 の日本人の 男女	PEG-IFN α-2b 6 µg/kg SC, QW (最初8週 間；導入期)、 3 µg/kg SC, QW (9週目から 260週まで；維 持期)	主要：導入 期の安全性 及び忍容性 副次：維持 期の安全性 及び導入期 の PK 探索：有効 性、ADA 及 び中和抗体	9例 24-61歳 男性5 / 女性4	DLT 発現2例で、事前に 定義した9例中4例を下 回り、本用法・用量にお ける日本人での忍容性 が確認された。 DLT を発現した2例は、 有害事象のため導入期 に中止した。	維持期において2例が有 害事象のため投与を中 止した。データカットオ フ日時点（■■■■年■■月 日）で5例が継続中であ る。 PK： 持続的な経時的推 移が確認され、非日本人 と比較し明らかな差は 認められなかった。

[†]：主要及び副次評価項目の解析は、無作為化されたすべての患者（ITT）集団を対象として実施した。
ADA：抗薬物抗体、CI：信頼区間、DLT：用量制限毒性、DMFS：無遠隔転移生存期間、EU：European Union、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、OS：全生存期
間、PK：薬物動態、QOL：quality of life、QW：週1回、RFI：無再発期間、RFS：無再発生存期間、SC：皮下投与

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991]、[資料5.3.3.2.1: P370]

2.7.3 臨床の有効性

2.7.3.2.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

EORTC18991試験[資料5.3.5.1.2: EORTC18991]は、Stage III の悪性黒色腫患者を対象とし、術後補助療法として PEG-IFN α -2b 群と観察群との比較を行った第Ⅲ相臨床試験である。

本試験は無作為化、非盲検、多施設共同試験であり、米国対がん合同委員会（AJCC）Stage III（ $T_xN_{1-2}M_0$ ）の、リンパ節を適切に郭清した悪性黒色腫患者を対象として、術後補助療法として PEG-IFN α -2b を最長5年間投与した場合と観察を行った場合における、DMFS に対する効果を比較した。PEG-IFN α -2b は、始め導入期として6 μ g/kg を週1回8週間皮下投与した後、維持期として3 μ g/kg を週1回、最長252週間投与した。データベースロック及び統計解析の前に、XXXXXXXXXX 主要評価項目を DMFS から RFS に変更した。またこの時、治験実施計画書で規定した主要評価項目である DMFS は副次評価項目とした。他の副次評価項目は、無再発期間（RFI）、全生存期間（OS）、投与による毒性、患者コンプライアンス、quality of life（QOL）及びコスト評価であった。QOL の解析及びコスト評価は、現時点で実施していない。無作為化の際に、治験実施計画書で定義した Stage N1（ T_xN_1 ）又は N2（ T_xN_2 ）、所属リンパ節病変の数（1個、2～4個又は5個以上）、原発巣における Breslow の腫瘍深達度（<1.5 mm、1.5～3.99 mm 又は $\geq$ 4 mm）及び潰瘍形成の有無、患者の性別、並びに実施施設を層別化因子とした。

本試験では計1,256例を登録し、627例を PEG-IFN α -2b 群に、629例を観察群に割り付けた。627例中607例に1回以上 PEG-IFN α -2b を投与した。患者の大多数（75%）が、導入期として7～9週間の投与を受けた。投与期間の中央値は導入期で8週間、維持期で14.9ヵ月であった。PEG-IFN α -2b 群に割り付けられた20例（3%）が投与を受けず、94例（15%）が維持期の投与を実施しなかった。また8例（1%）は維持期において58ヵ月以上投与を継続しており、246例（39%）は12～48ヵ月間投与を行った。Intent-to-treat（ITT）解析は、無作為割付けした患者全員を対象とした。データベースロック前に、主に以下の5つの基準に基づき、EORTC の治験コーディネーターが治験実施計画書の主な適格基準を満たさない患者を特定し、治験実施計画書の適格基準を満たす集団から除外した。

- 1) リンパ節転移が認められない（陰性）患者
- 2) 無作為化前70日より前にリンパ節郭清を実施した患者
- 3) アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇が続いている患者
- 4) 無作為化の際に遠隔転移が認められた患者
- 5) 無作為化前4ヵ月間に in-transit 転移を切除した患者

上記の基準に基づき、計17例（PEG-IFN α -2b 群5例及び観察群12例）が ITT 集団から除外された。PEG-IFN α -2b 群及び観察群において、ベースライン時の患者背景及び疾患特性は概して一致していた。結果として、Stage III 悪性黒色腫患者に対する PEG-IFN α -2b の投与により、観察群と比較して再発又は死亡のリスクが持続的かつ統計的に有意に低下し、臨床的に意義のあるものであった。また、N1及び所属リンパ節病変が1個のみのサブグループにおいて、より顕著に臨床的有効性が認められた。

2.7.3.2.2 国内第 I 相試験（P370試験）

P370試験[資料5.3.3.2.1: P370]は、Stage II 又は Stage III の日本人悪性黒色腫患者を対象とし、術後補助療法として PEG-IFN α -2b を投与した第 I 相試験である。■■■■年■■月■■日に投与を開始して9例を組み入れ、データカットオフ日時点（■■■■年■■月■■日）で4例が有害事象のため投与を中止し、5例の患者が投与を継続中である。

本試験は非盲検、非対照、多施設共同試験であり、リンパ節郭清を含む悪性黒色腫病変の完全切除後に PEG-IFN α -2b による術後補助療法を行い、忍容性及び安全性を評価した。用法及び用量は、EORTC18991試験と同様に、PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回8週間皮下投与した後に、PEG-IFN α -2b 3 μ g/kg を週1回皮下投与し、計5年間の投与が完了する又は遠隔転移が確認されるまで投与を継続する。探索的目的である有効性評価では、9例中1例に所属リンパ節転移が認められた。当該患者は休薬後リンパ節郭清を行い、治験薬の投与を再開し、データカットオフ日時点で継続中である。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）の結果を解析し、国内第 I 相試験の結果と比較する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

対象患者は AJCC Stage T_xN₁₋₂M₀であり、in-transit 転移の場合を除き Stage N1又は N2のリンパ節病変を所属リンパ節のみに有していた。有効性に関する主要及び副次評価項目の解析は、無作為割付けを行ったすべての患者（ITT 集団）を対象として実施した。またデータベースロック前に、治験コーディネーターが治験実施計画書の主な適格基準と評価基準を満たす患者集団を特定した[表2.7.3: 2]。治験実施計画書の適格基準を満たす集団から除外した理由、及びそれぞれの理由により除外した患者数は[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 10.2.1章に示した。

表 2.7.3: 2 ITT 及び治験実施計画書の適格基準を満たす集団の要約

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
ITT Population	627	629	1,256
Protocol Eligible Population	622	617	1,239
ITT : intent-to-treat			

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.2.4章

2.7.3.3.1.1.1 患者背景

患者背景は、PEG-IFN α -2b 群及び観察群で概して一致していた[表2.7.3: 3]。患者年齢の中央値は50歳であり、65歳以上は11%であった。全患者のうち男性は58%であった。ベースライン時のPS スコアが1であった患者は全体の16%であり、大多数の患者はスコアが0であった。患者背景の詳細なデータは、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.1章に要約した。

表 2.7.3: 3 患者背景の要約

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
性別 (n, %)			
男性	365 (58)	366 (58)	731 (58)
女性	262 (42)	263 (42)	525 (42)
年齢 (yr)			
平均値 (SD)	48.8 (11.9)	48.8 (12.8)	48.8 (12.4)
中央値	50.0	50.0	50.0
範囲	19-70	18-70	18-70
年齢 (yr, n, %)			
18 to <50	311 (50)	311 (49)	622 (50)
50 to <65	252 (40)	238 (38)	490 (39)
≥65	64 (10)	80 (13)	144 (11)
ECOG PS (n, %)			
0	529 (84)	531 (84)	1,060 (84)
1	98 (16)	98 (16)	196 (16)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、PS : performance status、SD : 標準偏差、yr : 年

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.1章及び14.1.3.1章

2.7.3.3.1.1.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は、CRF に記載されたデータと登録時のデータとの間に一部不整合が見られた。これは、CRF への記載時に層別化因子情報の一部が更新されたことが要因である。したがって、本章ではCRF 及び登録時の情報をそれぞれ記載し、次に不整合が認められた箇所を取りまとめた。CRF 及び登録時の間で異なっていた層別化因子のデータは、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.2.3章に要約した。

2.7.3.3.1.1.2.1 CRF におけるベースラインの疾患特性

CRF におけるベースラインの疾患特性は、PEG-IFN α -2b 群と観察群で同様であった[表2.7.3: 4]。登録時の主な疾患特性については、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.2.3章に要約する。N1サブグループは508例（40%）、N2サブグループは743例（59%）であった。病理学的に陽性の所属リンパ節病変が1個認められた患者は54%、2～4個は34%、5個以上は12%であった。二次性原発腫瘍が認められた患者は2%であった。原発巣の潰瘍形成は、30%の患者に認められた（52%は潰瘍が認められず、18%は腫瘍形成の有無が不明であった）。原発巣が最も多く認められた部位は体幹（43%）、次に下肢（32%）であった。ITT 集団におけるベースラインの疾患特性は、Stage III の悪性黒色腫

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

患者に通常認められるものであった。

表 2.7.3: 4 CRF におけるベースラインの疾患特性の要約

	患者数 (%)		
	PEG-IFN α-2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
リンパ節の Stage			
TxN1	250 (40)	258 (41)	508 (40)
TxN2	375 (60)	368 (59)	743 (59)
未特定	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
所属リンパ節病変の数			
0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
1	332 (53)	341 (54)	673 (54)
2～4	216 (34)	207 (33)	423 (34)
≥5	73 (12)	74 (12)	147 (12)
評価不能	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
二次性原発腫瘍			
なし	616 (98)	611 (97)	1,227 (98)
あり	11 (2)	18 (3)	29 (2)
原発巣の部位			
頭部	39 (6)	35 (6)	74 (6)
頸部	13 (2)	10 (2)	23 (2)
体幹	267 (43)	277 (44)	544 (43)
上肢	67 (11)	71 (11)	138 (11)
下肢	201 (32)	197 (31)	398 (32)
未特定／情報なし	40 (6)	39 (6)	79 (6)
Breslow の腫瘍深達度			
<1.5 mm	136 (22)	136 (22)	272 (22)
1.5～3.99 mm	276 (44)	284 (45)	560 (45)
≥4.0 mm	147 (23)	148 (24)	295 (24)
欠測又は不明	68 (11)	61 (10)	129 (10)
原発巣の潰瘍			
なし	315 (50)	338 (54)	653 (52)
あり	192 (31)	181 (29)	373 (30)
欠測又は不明	120 (19)	110 (18)	230 (18)
CRF：症例報告書、TxN1：治験実施計画書で規定した Stage N1、TxN2：治験実施計画書で規定した Stage N2			

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.3.1章

原発巣の切除及びリンパ節郭清の状況は概して両群で同等であった[表2.7.3: 5]。原発巣切除後の経過期間中央値は4.9ヵ月、リンパ節郭清後の経過期間中央値は1.4ヵ月（43日、範囲3～131日）であった。所属リンパ節病変の数の中央値は1.0個、検査したリンパ節の数の中央値は15.0個であった。すべての患者で1個以上のリンパ節を検査の対象とした。

表 2.7.3: 5 CRF におけるベースラインの疾患特性

原発巣及び所属リンパ節の外科的切除の要約

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
原発巣切除後の経過期間（月）	n=584	n=585	n=1,169
平均値（SD）	20.3 (35.3)	21.4 (34.4)	20.8 (34.9)
中央値	5.2	4.8	4.9
範囲	0.1-400.5	0.3-194.6	0.1-400.5
欠測又は不明	n=43	n=44	n=87
リンパ節郭清後の経過期間（月）	n=627	n=629	n=1,256
平均値（SD）	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
中央値	1.4	1.3	1.4
範囲	0.1-4.3	0.1-4.3	0.1-4.3
欠測又は不明	n=0	n=0	n=0
切除マージン（cm）	n=503	n=512	n=1,015
平均値（SD）	1.9 (0.9)	2.0 (0.9)	1.9 (0.9)
中央値	2.0	2.0	2.0
範囲	0.0-8.4	0.1-7.5	0.0-8.4
欠測又は不明	n=124	n=117	n=241
同時多発原発巣の有無（n, %）			
なし	517 (83)	527 (84)	1,044 (83)
あり	93 (15)	83 (13)	176 (14)
欠測又は不明	17 (3)	19 (3)	36 (3)
ありの時、切除マージンが適切であった割合（n, %）	93 (15)	83 (13)	176 (14)
所属リンパ節病変の数	n=623	n=626	n=1,249
平均値（SD）	2.6 (3.6)	2.6 (4.5)	2.6 (4.1)
中央値	1.0	1.0	1.0
範囲	0.0-42.0	0.0-87.0	0.0-87.0
欠測又は不明	n=4	n=3	n=7
検査したリンパ節の数	n=617	n=622	n=1,239
平均値（SD）	18.4 (12.0)	17.5 (10.5)	17.9 (11.3)
中央値	16.0	15.0	15.0
範囲	1.0-84.0	1.0-88.0	1.0-88.0
欠測又は不明	n=10	n=7	n=17
CRF：症例報告書、SD：標準偏差			

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.3.1章

治験実施計画書に従って、頭頸部、上肢及び下肢に原発巣がある場合に検査対象としたリンパ節数の最小値は、それぞれ15、10及び5個であった。治験実施計画書に規定された検査対象リンパ節数の要件を満たした患者の概要を[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.2.2章、表17に示した。治験実施計画書に規定された原発巣部位に関する要件を満たした割合は両群で同様であり、頭頸部で80%、下肢で96%であった。

治験実施計画書に規定されたリンパ節郭清後及び治験開始前の画像検査の遵守率は、両群ともに高くかつ同等であった（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.2.2章）。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.3.1.1.2.2 登録時におけるベースラインの疾患特性

登録時におけるベースラインの疾患特性を示す[表 2.7.3: 6]。データは登録時に治験担当医師が収集した。

表 2.7.3: 6 登録時におけるベースラインの疾患特性の要約

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
リンパ節の Stage (n, %)			
TxN1	271 (43)	272 (43)	543 (43)
TxN2	356 (57)	357 (57)	713 (57)
所属リンパ節病変の数 (n, %)			
1	339 (54)	337 (54)	676 (54)
2~4	204 (33)	204 (32)	408 (33)
≥5	76 (12)	79 (13)	155 (12)
評価不能	8 (1)	9 (1)	17 (1)
Breslow の腫瘍深達度 (n, %)			
<1.5 mm	145 (23)	142 (23)	287 (23)
1.5 to 3.99 mm	267 (43)	270 (43)	537 (43)
≥4 mm	141 (23)	143 (23)	284 (23)
不明	74 (12)	74 (12)	148 (12)
原発巣の潰瘍 (n, %)			
なし	302 (48)	304 (48)	606 (48)
あり	156 (25)	156 (25)	312 (25)
不明	169 (27)	169 (27)	338 (27)
性別 (n, %)			
男性	366 (58)	367 (58)	733 (58)
女性	261 (42)	262 (42)	523 (42)
原発巣及びリンパ節の切除			
リンパ節郭清後の経過期間 (月)			
平均値 (SD)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
中央値	1.4	1.3	1.4
範囲	0.1-2.3	0.1-2.3	0.1-2.3
同時多発原発巣の有無 (n, %)			
なし	510 (81)	511 (81)	1,021 (81)
あり	98 (16)	99 (16) [†]	197 (16)
不明	19 (3)	19 (3)	38 (3)
ありの時、切除マージンが適切であった割合 (n, %)	98 (16)	100 (16) [†]	198 (16)
†: 観察群に割り付けられた患者1名において (患者番号537/98)、同時多発原発巣が「なし」、かつ切除マージンが「適切」と報告された。			
SD: 標準偏差、TxN1: 治験実施計画書で規定した Stage N1、TxN2: 治験実施計画書で規定した Stage N2			

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.3.2章

2.7.3.3.1.1.2.3 CRF 及び登録時におけるベースラインの疾患特性の相違点

リンパ節の Stage が登録時に N1とされ、CRF に N2と記載された患者は、PEG-IFN α -2b 群で4% 及び観察群で3%の患者に認められた ([資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.2.3章)。所属リンパ節病変

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

の数について、登録時は1個であったが CRF では2～4個とされた患者が各群で3%認められた。また、原発巣の潰瘍形成が、登録時に「不明」で CRF に「なし」と記載された患者は PEG-IFN α -2b 群で6%及び観察群で9%認められ、原発巣の潰瘍形成が登録時に「なし」で CRF に「あり」と記載された患者は PEG-IFN α -2b 群で5%及び観察群で3%認められた ([資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.2.3章)。

2.7.3.3.1.2 国内第 I 相試験 (P370試験)

本試験の対象は AJCC Stage II 又は Stage III の日本人悪性黒色腫患者とし、9例を組み入れた。年齢、性別及び PS などの患者背景は、概して EORTC18991試験と近似していた[表2.7.3: 7]。患者年齢の中央値は46歳、全例が65歳未満であった。患者の過半数 (56%) は男性、また1例 (11%) はベースライン時の PS スコアが1であった。患者背景の詳細なデータは[資料5.3.3.2.1: P370] 14.1章に要約した。

表 2.7.3: 7 P370 試験の患者背景

登録症例数 (n, %)	9 (100.0)
性別 (n, %)	
男性	5 (55.6)
女性	4 (44.4)
年齢 (yr)	
Mean (SD)	43.3 (13.7)
Median	46.0
Range	24-61
年齢 (yr; n, %)	
<65	9 (100.0)
<70	0 (0.0)
≥70	0 (0.0)
ECOG PS (n, %)	
0	8 (88.9)
1	1 (11.1)
登録時の stage (n, %)	
IIB	2 (22.2)
IIC	1 (11.1)
IIIA	2 (22.2)
IIIB	4 (44.4)
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、PS : performance status、SD : 標準偏差、yr : 年	

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.1.1章

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991試験)

2.7.3.3.2.1.1 主要評価項目：無再発生存期間

解析対象集団は ITT 集団とし、主要評価項目は ██████████ IRC の評価に基づく RFS [患

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

者を無作為化した時点から最初に何らかの再発（局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移）が認められた、又は死亡した日までの期間」とした（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 9.5.3章）。主要解析の結果[表2.7.3: 8]、Stage III の悪性黒色腫患者のリンパ節郭清後に術後補助療法として PEG-IFN α -2b を投与した場合、観察群と比較して再発又は死亡リスクが18%低下した [ハザード比（HR）=0.82、95%信頼区間（CI）=0.71~0.96]。RFS の中央値は、観察群と比較し PEG-IFN α -2b 群で9.2ヵ月延長した。また、4年経過時点で両群合わせ161例の患者が PEG-IFN α -2b の投与（85例）又は観察（76例）を継続しており、投与群における4年無再発率は46%と、観察群の39%と比べ7%高かった[表2.7.3: 9]。

表 2.7.3: 8 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 （月）	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α -2b 群	627	299	328	34.76	0.82	0.71-0.96	0.0108
観察群	629	261	368	25.53			

[†]: イベントは再発又は死亡
[‡]: PEG-IFN α -2b 群／観察群の比
[§]: 未調整ログランク検定
 CI: 信頼区間、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.1章

Kaplan-Meier 曲線は、およそ3ヵ月目から試験期間を通して明らかな乖離を示した[図2.7.3: 1]。PEG-IFN α -2b 群では、再発又は死亡のリスクが持続的かつ統計的に有意に低下しており、この低下は臨床的に意義があると考えられた（P=0.0108、未調整ログランク検定）。また、打ち切り例数は30ヵ月まで両群ともにわずかであった[表2.7.3: 9]。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

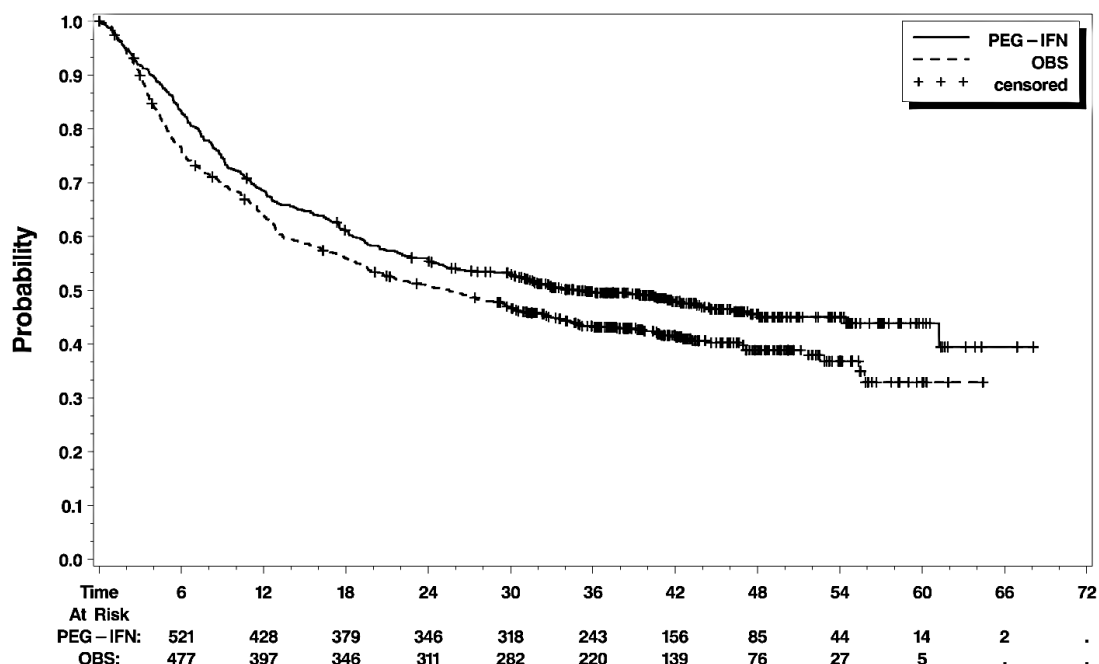


図 2.7.3: 1 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (ITT 集団)

表 2.7.3: 9 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析 (ITT 集団)

期間ごとのイベント（再発又は死亡）及び打ち切り数

期間(月)	PEG-IFN α -2b 群				観察群			
	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積 (%) [†]	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積 (%) [†]
0~3	1	51	575	8	3	63	563	10
3~6	0	54	521	17	1	85	477	24
6~9	0	54	467	25	2	39	436	30
9~12	1	38	428	32	1	38	397	36
12~15	0	24	404	35	0	33	364	41
15~18	2	23	379	39	1	17	346	44
18~21	0	23	356	43	2	20	324	47
21~24	1	9	346	44	2	11	311	49
24~30	10	18	318	47	4	25	282	53
30~36	56	19	243	51	43	19	220	57
36~42	81	6	156	52	74	7	139	58
42~48	65	6	85	54	56	7	76	61
48~54	40	1	44	55	47	2	27	63
54~60	29	1	14	56	20	2	5	67
>60	13	1	0	61	5	0	0	67

[†] : 累積 (%) は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

ITT : intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.1章

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

これらの結果を確認する目的で、複数の予後因子の影響を調整した上で多変量 Cox 回帰分析を行った（予後因子：リンパ節の Stage、リンパ節病変の数、原発巣における Breslow の腫瘍深達度、原発巣における潰瘍形成の有無、性別、年齢及び原発巣の部位）〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕16.1.9.2章参照）。登録時のデータを基にこれらの因子を調整した治療効果（HR=0.83、95%CI=0.72～0.97）は、未調整の解析結果（HR=0.82、95%CI=0.71～0.96）〔表2.7.3: 8〕とほぼ同等であった。

IRC の評価では、再発部位の特定は行わなかったため、治験責任医師が CRF に記載した情報を基に再発の状況を部位別にまとめた。RFS イベントは、治験責任医師により計697件報告され〔表2.7.3: 11〕〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕11.4.1.1.2章）、うち14件（各群7件ずつ）は再発や遠隔転移が認められない死亡であり、683件（PEG-IFN α -2b 群322件、観察群361件）に再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移が認められた〔表2.7.3: 10〕〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕11.4.1.1.1章）。治験責任医師により報告された再発部位を含む RFS イベントの概要については、〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕14.2.1.6章を参照のこと。N1又はN2、所属リンパ節病変1個又は複数個のサブグループにおける RFS イベントの概要は〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕14.2.1.6.1～14.2.1.6.4章に、治験責任医師により報告された RFS イベント及び部位に関する患者ごとのリストは〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕14.2.1.6.5章に記載した。

表 2.7.3: 10 無再発生存期間イベントの要約
CRF に基づくイベントの種類及び発生部位

	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)
再発や遠隔転移なしの死亡	7 (1)	7 (1)
再発又は遠隔転移の見られた患者数	322 (51)	361 (57)
遠隔転移	186 (30)	202 (32)
骨	27 (4)	29 (5)
脳	49 (8)	35 (6)
軟部組織への遠隔転移	68 (11)	87 (14)
肝	48 (8)	59 (9)
肺	76 (12)	70 (11)
その他の遠隔部位	28 (5)	35 (6)
In-transit 転移	51 (8)	56 (9)
原発部位における再発	45 (7)	49 (8)
上肢	4 (<1)	6 (1)
頭部	4 (<1)	0
下肢	16 (3)	19 (3)
頸部	1 (<1)	1 (<1)
体幹	20 (3)	21 (3)
不明	0	2 (<1)
所属リンパ節転移	82 (13)	102 (16)
CRF : 症例報告書		

〔資料5.3.5.1.2: EORTC18991〕14.2.1.6章

次に、治験責任医師が CRF に記載した情報を基に RFS を解析した〔HR=0.83 (95%CI=0.71～0.96)〕ところ、IRC の評価に基づく解析結果〔HR=0.82 (95%CI=0.71～0.96)〕〔表2.7.3: 8〕とほぼ一致し、

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

再発又は死亡のリスクが17%低下したことが示された[表2.7.3: 11]。

表 2.7.3: 11 CRF に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	627	298	329	33.87	0.83	0.71-0.96	0.0119
観察群	629	261	368	25.53			

[†]: イベントは再発又は死亡
[‡]: PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
[§]: 未調整ログランク検定
CI: 信頼区間、CRF: 症例報告書、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.2章

ITT 集団における RFS のハザード率の経時的推移を[図2.7.3: 2]に示す。PEG-IFN α-2b 群と観察群の曲線は早期に乖離し、長期（約5年）にわたり乖離が継続する結果が得られた。

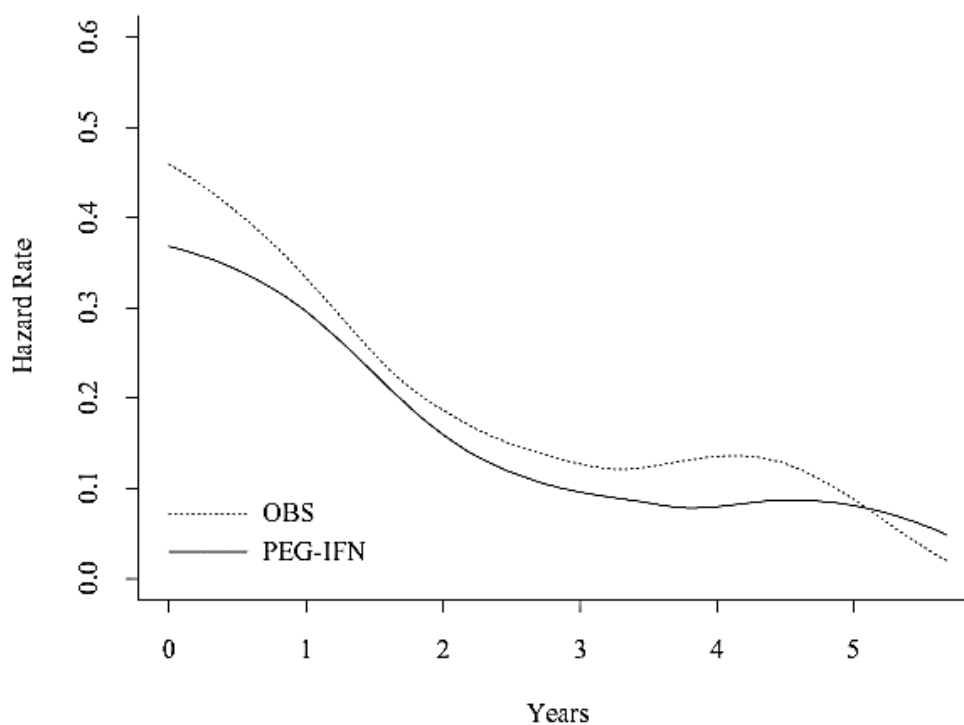


図 2.7.3: 2 無再発生存期間のハザード率の経時的推移（ITT 集団）

2.7.3.3.2.1.2 副次評価項目：無遠隔転移生存期間

治験実施計画書で規定した主要評価項目は DMFS であったが、XXXXXXXXXX、DMFS は副次評価項目として解析した。DMFS は、IRC の評価に基づき、無作為化時点から最初に遠隔転移が確認された又は死亡した日までの期間として調査した[表2.7.3: 12]（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 9.5.3章）。DMFS の治療効果は HR=0.88（95%CI=0.75～1.03）であり、RFS で確認された結果（HR=0.82、95%CI=0.71～0.96）[表2.7.3: 8]と同様であったが、統計的有意差は認められなかった（P=0.1071）。

表 2.7.3: 12 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	627	323	304	45.54	0.88	0.75-1.03	0.1071
観察群	629	304	325	36.11			

[†]: イベントは遠隔転移又は死亡
[‡]: PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
[§]: 未調整ログランク検定
CI: 信頼区間、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.1章

DMFS の Kaplan-Meier 曲線は、早期に曲線が乖離し保持されており、RFS と類似のパターンを示した。DMFS の中央値は PEG-IFN α-2b 群で9.4ヵ月延長し[表2.7.3: 12]、RFS 中央値の延長期間（9.2ヵ月）とはほぼ一致していた[表2.7.3: 8]。Kaplan-Meier 曲線を[図2.7.3: 3]に示す。両群で打ち切りパターンは同様であり、30ヵ月までの打ち切り例の数はわずかであった[表2.7.3: 13]。

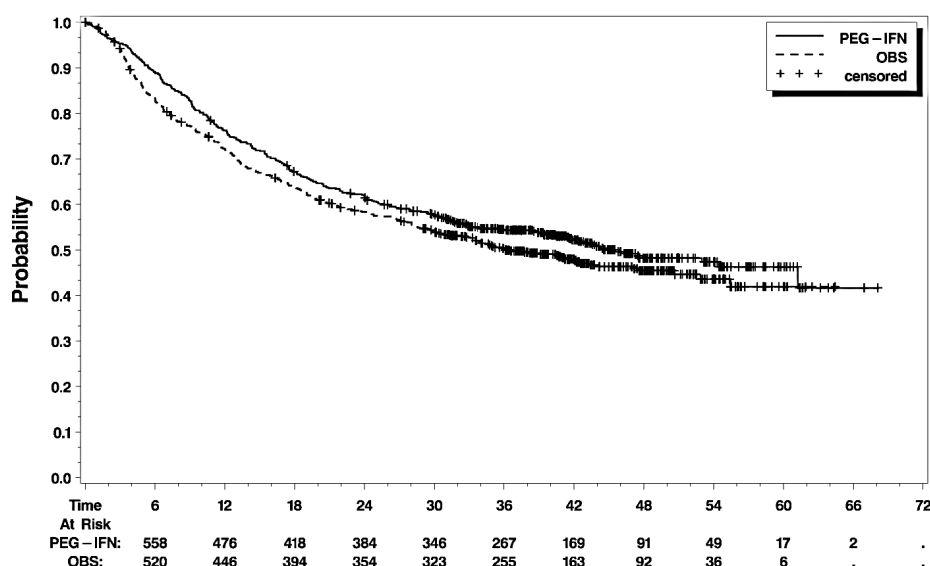


図 2.7.3: 3 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (ITT 集団)

表 2.7.3: 13 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団）

期間ごとのイベント（遠隔転移又は死亡）及び打ち切り数

期間(月)	PEG-IFN α -2b 群				観察群			
	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積 (%) [†]	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積 (%) [†]
0～3	1	29	597	5	3	36	590	6
3～6	0	39	558	11	1	69	520	17
6～9	0	39	519	17	3	37	480	23
9～12	1	42	476	24	2	32	446	28
12～15	0	27	449	28	0	32	414	33
15～18	2	29	418	33	1	19	394	36
18～21	0	23	395	37	3	22	369	40
21～24	1	10	384	38	3	12	354	42
24～30	12	26	346	42	5	26	323	46
30～36	60	19	267	46	47	21	255	50
36～42	90	8	169	48	83	9	163	52
42～48	68	10	91	52	64	7	92	55
48～54	41	1	49	53	54	2	36	56
54～60	31	1	17	54	29	1	6	58
>60	16	1	0	58	6	0	0	58

†：累積 (%) は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
ITT：intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.1章

これらの結果を確認する目的で、登録時のデータから予後因子の影響をあらかじめ調整した上で、多変量 Cox 回帰分析を実施した（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 16.1.9.2章）。多変量 Cox 回帰分析後のハザード比（0.90、95%CI=0.76～1.05）は、回帰分析前の解析で得られた結果（HR=0.88、95%CI=0.75～1.03）[表2.7.3: 12]と近似していた。

治験責任医師により、計633例の DMFS イベントが報告された（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.2.2.2章）。うち21例（PEG-IFN α -2b 群10例及び観察群11例）は遠隔転移が認められない死亡であり、612例（PEG-IFN α -2b 群296例及び観察群316例）において何らかの遠隔転移イベントが発生した[表2.7.3: 14]。発生部位を含む DMFS イベントの概要を示す[表2.7.3: 14]（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.2.2.1章）。

表 2.7.3: 14 無遠隔転移生存期間イベントの要約

CRF に基づくイベントの種類及び発生部位

	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)
遠隔転移なしの死亡	10 (2)	11 (2)
遠隔転移	296 (47)	316 (50)
骨	44 (7)	49 (8)
脳	71 (11)	49 (8)
軟部組織への遠隔転移	125 (20)	132 (21)
肝	87 (14)	84 (13)
肺	125 (20)	123 (20)
その他の遠隔部位	44 (7)	57 (9)
病理学的又は放射線学的に部位の特定ができない症例	0	2 (<1)
CRF：症例報告書		

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.6章

次に、治験責任医師が CRF に記載した内容に基づき DMFS の解析を行った。その結果(HR=0.88、95%CI=0.75～1.03) [表2.7.3: 15]は、IRC の評価に基づく解析結果 (HR=0.88、95%CI=0.75～1.03) [表2.7.3: 12]とほぼ一致した ([資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.2.2.2章)。

表 2.7.3: 15 CRF に基づく無遠隔転移生存期間の解析 (ITT 集団)

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数†	推定中央値 (月)	HR‡	95%CI	P 値§
PEG-IFN α-2b 群	627	321	306	44.55	0.88	0.75-1.03	0.1050
観察群	629	302	327	35.98			
†：イベントは遠隔転移又は死亡 ‡：PEG-IFN α-2b 群／観察群の比 §：未調整ログランク検定 CI：信頼区間、CRF：症例報告書、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat							

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.2章

2.7.3.3.2.1.3 副次評価項目：無再発期間

RFI は、患者に再発がないことが認められた最後の日で打ち切りとした。データ解析計画書 (DAP) に RFI を含めた目的は、患者が死亡する以前に長期間再発の評価を実施しなかった場合、死亡した日まで再発がなかったものとして、RFS が見かけ上長く見積もられないようにするためであった。

IRC の評価に基づく RFI の解析結果 (HR=0.81、95%CI=0.70～0.95) [表2.7.3: 16]は、IRC の評価に基づく RFS の解析結果 (HR=0.82、95%CI=0.71～0.96) [表2.7.3: 8]とほぼ一致した。再発が認められない患者における死亡は、計11例確認された (PEG-IFN α -2b 群7例及び観察群4例)。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3: 16 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発期間の解析（ITT 集団）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	627	306	321	40.44	0.81	0.70-0.95	0.0072
観察群	629	265	364	25.59			

[†] : イベントは再発
[‡] : PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
[§] : 未調整ログランク検定
 CI : 信頼区間、HR : ハザード比、ITT : intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.2.1章

2.7.3.3.2.1.4 副次評価項目：全生存期間

ITT 集団における OS の解析結果を[表2.7.3: 17]に、Kaplan-Meier 曲線を[図2.7.3: 4]に示す。PEG-IFN α-2b 群と観察群の OS に有意差はみられなかった (HR=0.98、95%CI=0.82～1.16)。また、両群ともに30ヵ月までの打ち切り数はわずかであった[表2.7.3: 18]。

表 2.7.3: 17 全生存期間（ITT 集団）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	627	365	262	NR	0.98	0.82-1.16	0.7811
観察群	629	366	263	NR			

[†] : イベントは死亡
[‡] : PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
[§] : 未調整ログランク検定
 CI : 信頼区間、HR : ハザード比、ITT : intent-to-treat、NR : not reached

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.4.1章

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

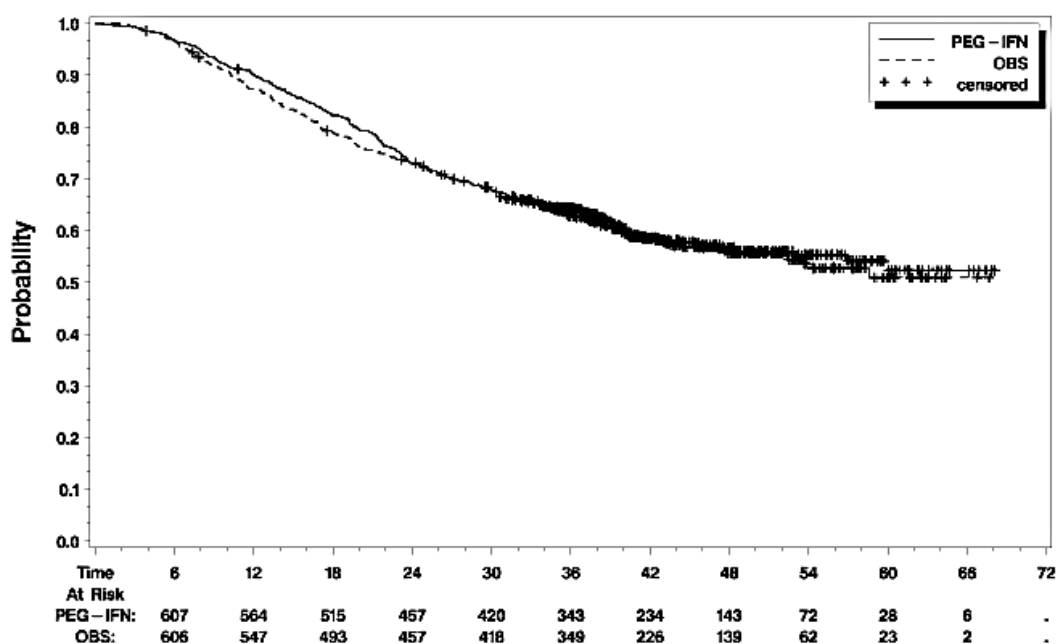


図 2.7.3: 4 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Months) (ITT 集団)

表 2.7.3: 18 全生存期間 (ITT 集団)

期間ごとのイベント（死亡）及び打ち切り数

期間(月)	PEG-IFN α -2b 群				観察群			
	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積 (%) [†]	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積 (%) [†]
0～3	0	4	623	1	0	5	624	1
3～6	0	16	607	3	1	17	606	4
6～9	0	21	586	7	2	28	576	8
9～12	1	21	564	10	0	29	547	13
12～15	0	25	539	14	0	25	522	17
15～18	0	24	515	18	1	28	493	21
18～21	0	23	492	21	0	21	472	24
21～24	0	35	457	27	1	14	457	27
24～30	4	33	420	32	5	34	418	32
30～36	48	29	343	37	48	21	349	36
36～42	89	20	234	41	96	27	226	42
42～48	85	6	143	43	78	9	139	44
48～54	68	3	72	45	74	3	62	46
54～60	42	2	28	48	37	2	23	49
>60	28	0	0	48	23	0	0	49

†: 累積 (%) は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
ITT: intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.4.1章

2.7.3.3.2.2 国内第 I 相試験（P370試験）

国内第 I 相試験では、データカットオフ日時点（■■■年■月■日）で遠隔転移は見られていないものの、9例中1例（患者番号：000400001）において、投与開始後205日目に所属リンパ節への転移が認められた[表2.7.3: 19]。当該患者の原疾患は下肢における Stage IIC（T_{4b}N₀M₀）の悪性黒色腫であり、原発巣の切除後に治験を開始した。投与開始後205日目に鼠径リンパ節転移が認められたため休薬し、リンパ節郭清を行い、治験薬の投与を再開した。本患者はデータカットオフ日時点で治験を継続中である。詳細は[資料5.3.3.2.1: P370] 11.2章を参照のこと。

表 2.7.3: 19 無再発生存期間及び無遠隔転移生存期間（P370 試験）

患者番号	年齢	性別	RFS（日）	DMFS（日）
000100001	56	F	189 +	189 +
000100002	33	M	36 +	36 +
000200001	61	M	272 +	272 +
000200002 [†]	39	M	274 +	274 +
000200003 [†]	47	M	183 +	183 +
000200004 [†]	46	M	51 +	51 +
000300001	24	F	56 +	56 +
000300002 [†]	26	F	203 +	203 +
000400001 [†]	58	F	205	267 +

有効性解析では、治療したすべての患者を対象とした。
[†]：データカットオフ日時点（■■■年■月■日）で継続中。
+：打ち切り
DMFS：無遠隔転移生存期間、F：女性、M：男性、RFS：無再発生存期間

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.2.1章

2.7.3.3.2.3 予備解析

2.7.3.3.2.3.1 治癒率モデル

IFN α -2b による術後補助療法の効果を検討した ECOG1684試験[資料5.4: 9]の治癒率の解析手法に従い、EORTC18991試験の RFS 及び DMFS（ITT 集団、IRC の評価データ）について、治癒率モデルを解析した（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 16.1.9.2章）。このモデルでは、対象期間にイベントの発生がなく見かけ上治癒した患者集団と、イベントが発生し治癒しなかった患者集団を定義し、両集団を解析対象としている。[表2.7.3: 20]に、治癒した患者の割合の推定値及び治癒しなかった患者における RFS イベント発生までの期間の中央値の推定を示す。DMFS に関する解析結果は、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.3.1章を参照のこと。

本モデルにおいて、PEG-IFN α -2b 群の治癒率は42.8%と観察群（36.2%）に比べ約7%高く、この差異は臨床的に意義があると考えられ、また統計的に有意であった（ $P < 0.05$ ）。治癒しなかった患者に RFS イベントが発生するまでの期間中央値は、両割付け群でほぼ同等であった（PEG-IFN α -2b 群：0.95年、観察群：0.91年）。このことから、治癒しない患者集団のハザードは両群で同様であることが示唆された。

登録時の N1サブグループにおいて、PEG-IFN α -2b 群では治癒率モデルがよく一致したが、観

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

察群では Kaplan-Meier 曲線が横ばいとなり不完全で、本モデルは適さなかった[表2.7.3: 20]。PEG-IFN α -2b 群に割り付けた N1サブグループの治癒率は51.2%であり、治癒しなかった患者におけるイベント発生までの期間の中央値は1.42年であった。

所属リンパ節病変が1個のみのサブグループの治癒率は、ITT 集団の治癒率と近似していた。PEG-IFN α -2b 群の治癒率は観察群と比べ約11%高く、これは臨床的に意義があると考えられ、また統計的に有意であった（ $P<0.05$ ）。治癒しなかった患者における RFS イベント発生までの期間の中央値は、両群で同等であった（PEG-IFN α -2b 群で1.20年、観察群で1.10年）。このことから、治癒しない患者集団におけるハザードは、両群で同様であることが示唆された。

N2サブグループ及び所属リンパ節病変が複数個のサブグループでは、治癒率及び治癒しなかった患者における RFS イベント発生までの期間の中央値は、両群で同様であった[表2.7.3: 20]。

表 2.7.3: 20 治癒率モデルによる無再発生存期間の推定値
ITT 集団及び登録時のベースライン情報に基づくサブグループの解析

集団	治癒した患者の割合の推定値 %（標準誤差）		治癒しなかった患者の RFS イベント 発生までの期間中央値 年（標準誤差）	
	PEG-IFN α -2b 群	観察群	PEG-IFN α -2b 群	観察群
ITT	42.8 (1.7) [†]	36.2 (1.7) [†]	0.95 (0.050)	0.91 (0.056)
95%CI	39.6-46.1	32.9-39.5	0.85-1.05	0.80 (1.01)
N1	51.2 (3.0)	推定不能	1.42 (0.141)	推定不能
95%CI	45.4-57.0		1.15-1.70	
N2	34.4 (2.0)	32.7 (1.9)	0.79 (0.049)	0.65 (0.039)
95%CI	30.5-38.4	29.0-36.3	0.70-0.89	0.58-0.73
所属リンパ節病変 が1個のみ	56.0 (2.3) [†]	44.8 (3.1) [†]	1.20 (0.103)	1.10 (0.151)
95%CI	51.3-60.4	38.7-50.9	0.99-1.40	0.80-1.39
所属リンパ節病変 が複数個	26.5 (2.2)	25.2 (2.1)	0.82 (0.055)	0.78 (0.053)
95%CI	22.2-30.8	21.1-29.4	0.71-0.93	0.68-0.90

†：両群の治癒率に有意差が見られた（ $P<0.05$ ）。
CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）、RFS：無再発生存期間

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 16.1.9.2章

2.7.3.3.2.3.2 来院時期と無再発生存期間の評価との関係

EORTC18991試験は、癌の再発までの期間を評価項目とするため、患者を評価するタイミングが群間で異なることで評価にバイアスが生じる可能性がある。本試験における RFS 評価のバイアスになりうるものを探索する目的で、試験データを以下の複数の方法により検証した。

- 各群における規定及び規定外来院数を調査。Kaplan-Meier 曲線により、治験実施計画書で規定した来院日と実際の来院日の関係性を示した。
- PEG-IFN α -2b 投与の有無が治療効果に影響を及ぼさないと仮定し、来院間隔の違いにより

RFS イベントの評価結果が異なる可能性を見積もるようにデザインしたシミュレーションを実施した。

- PEG-IFN α -2b 群に無作為化された患者において、RFS イベント数が想定より少なかった場合の、主要評価項目である RFS の感度分析を実施した。

2.7.3.3.2.3.2.1 来院スケジュール

両割付け群における来院スケジュールの遵守状況を確認する目的で、治験実施計画書で規定した来院日に対する実際の来院日をプロットした。CRF に記載された情報では来院が規定か否かを十分には捕捉できなかったため、以下のルールを設け規定来院を特定した。6ヵ月目以降の各来院については来院可能期間を設定し[表2.7.3: 21]、設定した期間に当てはまる来院を規定来院とした。

- 胸部 X 線検査が実施された、予定来院期間の中間点に最も近い来院を規定来院とする。
- 胸部 X 線検査の予定期間に来院がなかった場合は、予定来院期間に最も近い来院を選択し、規定来院とする。
- 予定来院期間中に来院がなかった場合は、当該期間後の最初の来院を規定来院とする。
- 要約統計量算出のため、上記期間に当てはまらない来院はすべて規定外来院と判断する。

表 2.7.3: 21 6ヵ月目以降の規定来院における来院可能期間

治験実施計画書の規定来院（月目）	来院可能期間（日目）
6	163-202
12	336-395
18	518-577
24	686-775
30	869-958
36	1051-1140
42	1234-1323
48	1416-1506

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 16.1.9.2章

規定来院期間の初日に DMFS イベントが発生していない患者のデータを、Kaplan-Meier プロットに含めた。DMFS イベントが発生し、予定期間中に来院しなかった場合は、当該来院期間より前の最も早い来院をプロットした。

12、18及び24ヵ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線を、[図2.7.3: 5]、[図2.7.3: 6]及び[図2.7.3: 7]にそれぞれ示した。図に引いた垂直線は予定来院期間を示しており、概して両群の曲線は近似していた。[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.8章に、無作為化より6ヵ月目から48ヵ月目までの、6ヵ月ごとの Kaplan-Meier 曲線を示した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

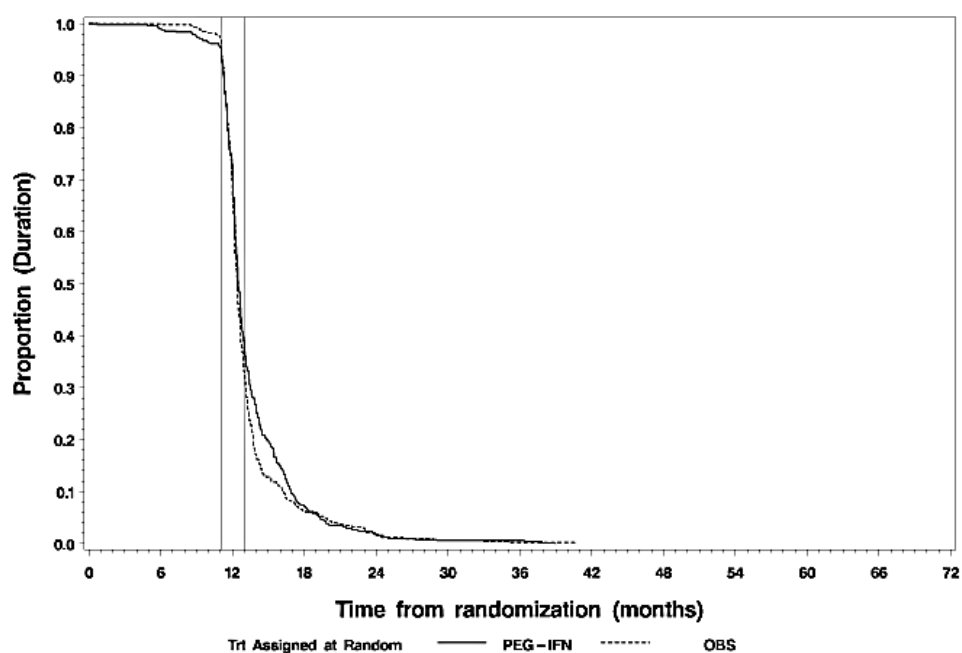


図 2.7.3: 5 12 カ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線

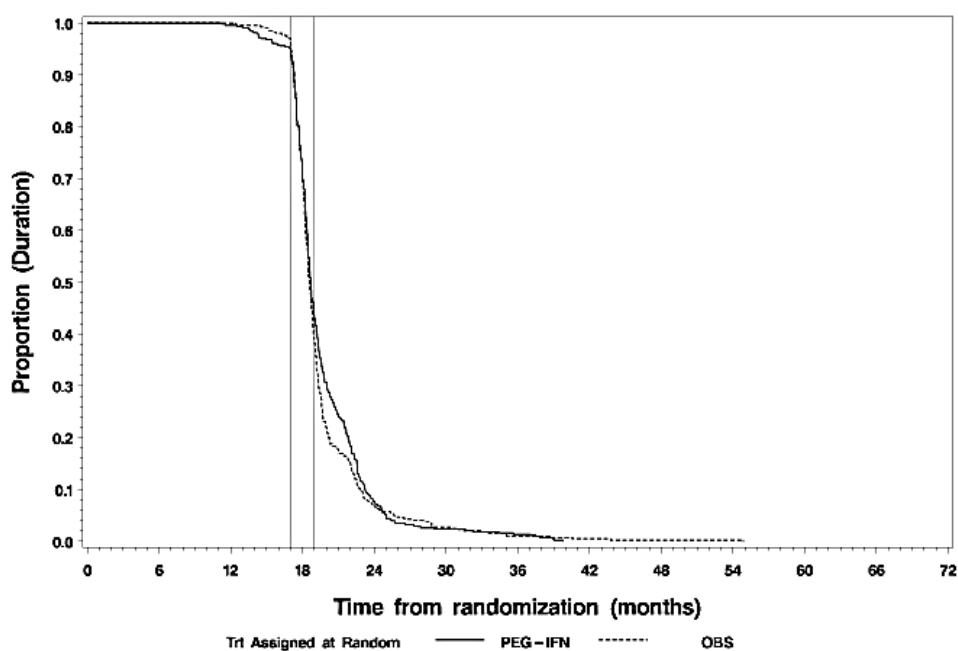


図 2.7.3: 6 18 カ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

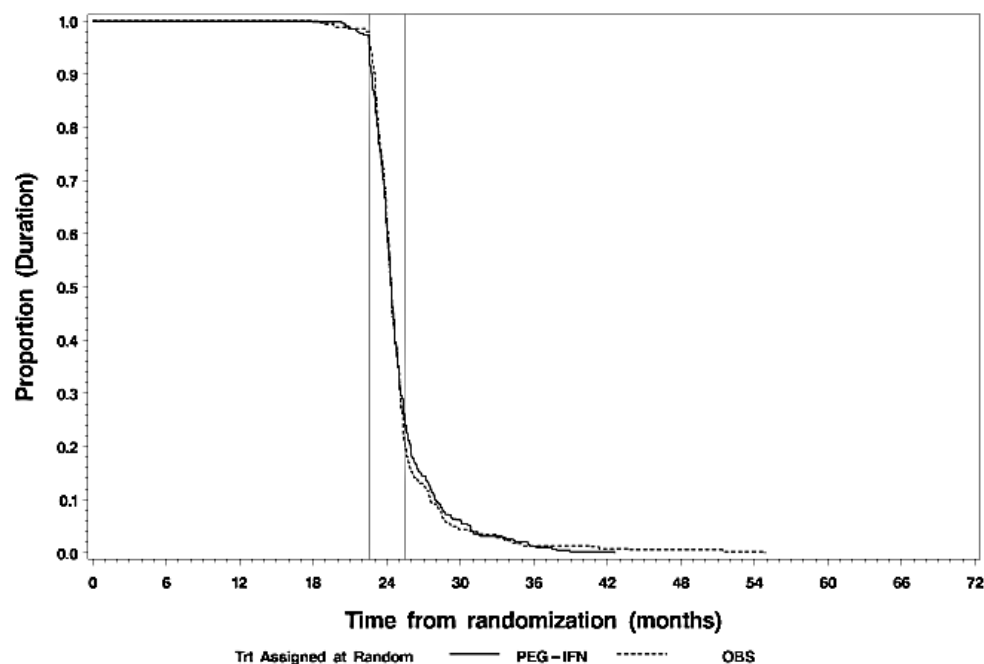


図 2.7.3: 7 24 ヶ月目の来院の Kaplan-Meier 曲線

両群における規定来院の間隔は異なっていたが、規定来院及び規定外来院を実施した患者の割合は、試験の全期間を通して両群で近似していた。またデータは限られるものの、胸部 X 線検査を実施した来院は、治療群と比べ観察群においてわずかに多い傾向が見られた（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.3.8章）。この影響を評価するために、RFS イベントが発生した日（又は RFS イベントが発生せず打ち切りを行った日）とその前の来院の間隔をまとめた（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.6.6章）。IRC 評価における、前回来院から RFS イベント発生までの日数の中央値は、PEG-IFN α -2b 群で76日、観察群で72日であった。RFS イベント発生より30日以上前に前回来院があった場合のみを検討すると、その間の日数の中央値は PEG-IFN α -2b 群で88日、観察群では87日であった（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.6.6章）。前回来院から RFS イベントが発生していない来院日までの日数の中央値は両群とも183日であり、治験実施計画書で規定されている6ヵ月毎来院のスケジュールと合致していた。以上から、来院間隔は二群間で近似しており、RFS の評価に関係するバイアスはないと考えられた。

最初の RFS イベントに肺転移が含まれているケースでは、前回来院から IRC の評価に基づく RFS イベント発生までの日数の中央値は、PEG-IFN α -2b 群で78日、観察群で84日であった（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.6.7章）。また、RFS イベント発生より30日以上前に前回来院があった場合のみを検討すると、前回来院から RFS イベント発生までの日数の中央値は、PEG-IFN α -2b 群で86日、観察群では89日であった。よって、最初の RFS イベントに肺転移が含まれているケースにおいても来院間隔は両群で近似しており、概して来院スケジュールに関係するバイアスはな

いと考えられた。

2.7.3.3.2.3.2.2 シミュレーション

PEG-IFN α -2b 投与の有無が治療効果に影響を及ぼさないと仮定して、各群の来院間隔の違いにより RFS イベントの評価結果が異なる可能性を見積もるようデザインしたシミュレーションでは、第一種の過誤の増加を示さなかった（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 16.1.9.2章）。来院間隔の違いによる第一種の過誤の増加がないことから、PEG-IFN α -2b 群において認められた治療効果は、来院スケジュール設定の差異によるものではないことが示された。

2.7.3.3.2.3.2.3 感度分析

PEG-IFN α -2b 群に無作為化された患者において、イベント又は打ち切りまでの期間が約8%短い場合（各期間を0.92倍する）を想定した追加解析を実施した[表2.7.3: 22]。これは、PEG-IFN α -2b 群におけるイベント又は打ち切りまでの期間が、中央値で約2.78ヵ月短くなることに相当する。追加解析の結果、統計的有意差は本質的に維持された（ $P=0.052$ ）。以上から、PEG-IFN α -2b 群及び観察群を仮想的に非対称とし RFS を評価した場合においても、評価が大きな影響を受ける可能性はないと考えられた。

表 2.7.3: 22 無再発生存期間及びハザード比（ITT 集団）

PEG-IFN α -2b 群のイベント発生又は打ち切りまでの期間を仮想的に短縮した追加解析

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α -2b 群	627	299	328	31.98	0.86	0.74-1.00	0.052
観察群	629	261	368	25.53			

[†]: イベントは再発又は死亡
[‡]: PEG-IFN α -2b 群／観察群の比
[§]: 信頼区間、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 16.1.9.2章

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 無再発生存期間のサブグループ解析

登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いて IRC の評価に基づく RFS のサブグループ解析により、治療効果の頑健性が示された[図2.7.3: 8][表2.7.3: 23]。ハザード比の点推定値は、大部分のサブグループにおいて0.86以下であったが、65歳以上の患者では0.89（95%CI=0.58～1.36）であった。また、N1サブグループ（HR=0.73、95%CI=0.57～0.94）及び所属リンパ節病変が1個のみのサブグループ（HR=0.71、95%CI=0.57～0.90）のような腫瘍量の少ない患者集団では、PEG-IFN α -2b 群においてより明白に再発リスクが低下していることが示唆された[表2.7.3: 23]。N2サブグループのハザード比は0.86（95%CI=0.72～1.04）、複数個の所属リンパ節病変を有するサブグループのハザード比は0.94（95%CI=0.77～1.15）であった[表2.7.3: 23]。IRC 又は治験責任医

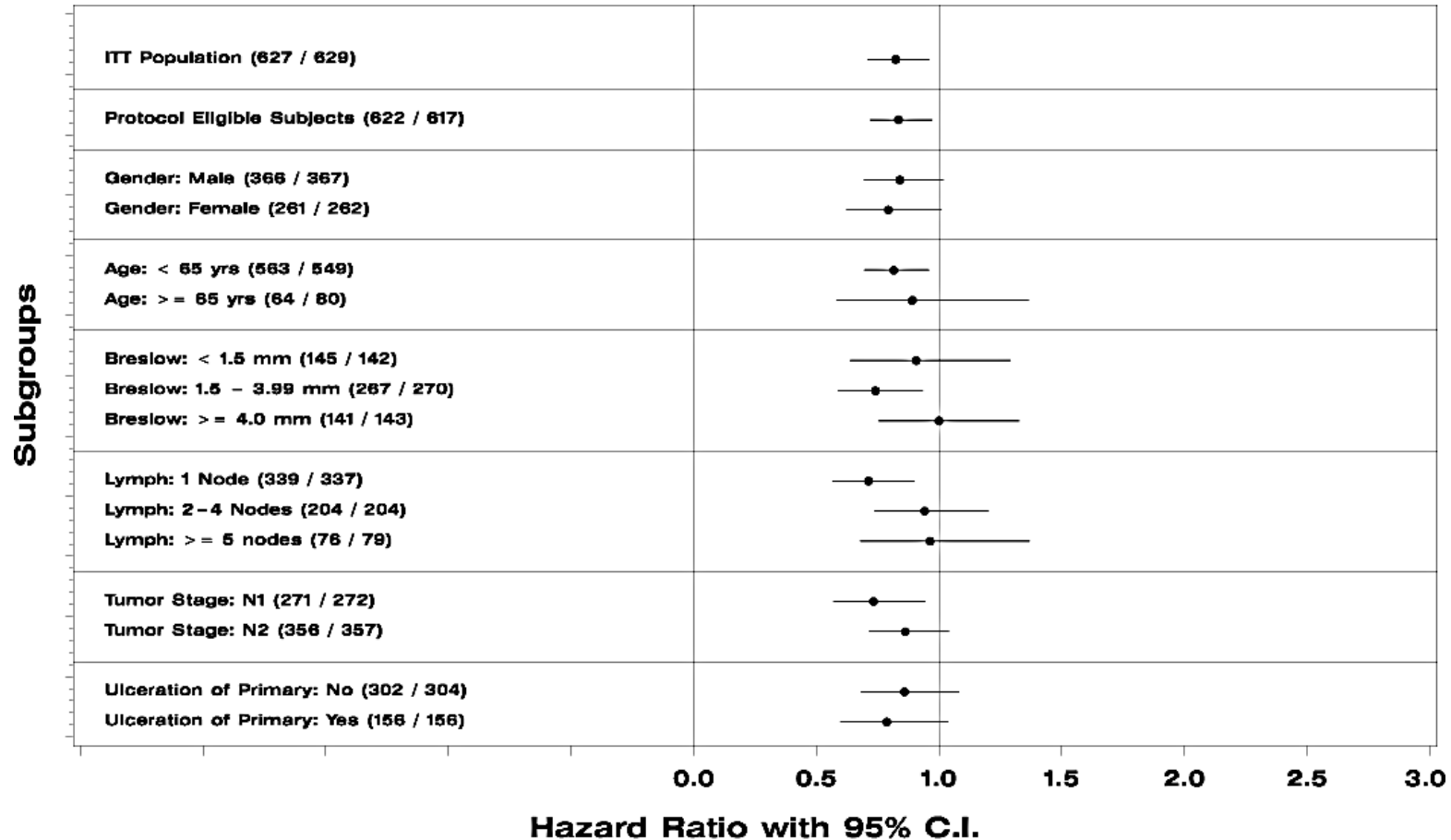
2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

師の評価を基に、CRF に記載されたベースライン情報を用いて実施したサブグループ解析の結果は、それぞれ[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.3.2章及び14.2.1.3.3章に示した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



Numbers in parentheses indicate numbers of subjects (PEG-IFN / OBS).
Subgroups for stratification factors based on registration data.

図 2.7.3: 8 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間のサブグループ解析

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3: 23 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間のサブグループ解析

	治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI
ITT 集団	PEG-IFN α -2b 群	627	299	328	34.76	0.82	0.71-0.96
	観察群	629	261	368	25.53		
治験実施計画書の適 格基準を満たす集団	PEG-IFN α -2b 群	622	296	326	34.76	0.83	0.72-0.97
	観察群	617	258	359	25.86		
性別							
男性	PEG-IFN α -2b 群	366	162	204	27.60	0.84	0.69-1.02
	観察群	367	145	222	21.52		
女性	PEG-IFN α -2b 群	261	137	124	54.44	0.79	0.62-1.01
	観察群	262	116	146	29.47		
年齢							
65歳未満	PEG-IFN α -2b 群	563	273	290	38.64	0.82	0.70-0.96
	観察群	549	229	320	25.59		
65歳以上	PEG-IFN α -2b 群	64	26	38	23.06	0.89	0.58-1.36
	観察群	80	32	48	21.52		
Breslow の腫瘍深達度							
<1.5 mm	PEG-IFN α -2b 群	145	84	61	NR	0.91	0.64-1.29
	観察群	142	79	63	55.46		
1.5-3.99 mm	PEG-IFN α -2b 群	267	133	134	41.76	0.74	0.59-0.93
	観察群	270	109	161	26.32		
≥4.0 mm	PEG-IFN α -2b 群	141	45	96	15.57	1.00	0.75-1.33
	観察群	143	45	98	14.19		
所属リンパ節病変の数							
1	PEG-IFN α -2b 群	339	210	129	NR	0.71	0.57-0.90
	観察群	337	174	163	44.42		
>1	PEG-IFN α -2b 群	280	87	193	16.36	0.94	0.77-1.15
	観察群	283	85	198	14.19		
2-4	PEG-IFN α -2b 群	204	72	132	18.46	0.94	0.74-1.20
	観察群	204	71	133	18.76		
≥5	PEG-IFN α -2b 群	76	15	61	9.17	0.96	0.68-1.37
	観察群	79	14	65	7.70		
リンパ節の Stage							
N1	PEG-IFN α -2b 群	271	163	108	NR	0.73	0.57-0.94
	観察群	272	135	137	42.55		
N2	PEG-IFN α -2b 群	356	136	220	18.23	0.86	0.72-1.04
	観察群	357	126	231	13.47		
原発巣の潰瘍							
なし	PEG-IFN α -2b 群	302	162	140	61.24	0.86	0.68-1.08
	観察群	304	149	155	40.54		
あり	PEG-IFN α -2b 群	156	60	96	22.01	0.79	0.60-1.04
	観察群	156	47	109	16.16		

登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いてサブグループ化した。

†：イベントは再発又は死亡

‡：PEG-IFN α -2b 群／観察群の比

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、NR：not reached、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.3.1章及び14.2.1.3.7章

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

N1サブグループ及び所属リンパ節病変が1個のみのサブグループにおける Kaplan-Meier 曲線を、[図2.7.3: 9]及び[図2.7.3: 10]に示す。N1サブグループの Kaplan-Meier 曲線では、12ヵ月目頃に両群の乖離が始まり、徐々に差が開いた[図2.7.3: 9]。同様に、所属リンパ節病変が1個のみのサブグループの Kaplan-Meier 曲線では3ヵ月目頃に両群の乖離が始まり、徐々に差が開いた[図2.7.3: 10]。一方、N2サブグループで認められた投与効果は限られており、一過性であると考えられた[図2.7.3: 11]。また所属リンパ節病変が複数個のサブグループにおいても、早い時期にわずかに両群が乖離するものの、持続しないことが示された[図2.7.3: 12]。N1及びN2サブグループ、並びに所属リンパ節病変が1個及び複数個のサブグループにおける RFS の推定中央値及び打ち切りパターンについて、それぞれ[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.3.4～14.2.1.3.7章に示した。

N1サブグループにおいて RFS のハザード率を経時的にプロットすると、PEG-IFN α -2b 群と観察群の曲線は早期に離れ、維持された[図2.7.3: 13]。ITT 集団における RFS のハザード率の経時的推移[図2.7.3: 2]と比較すると、N1サブグループにおける両群の曲線はより離れており、N1サブグループにおいてより治療効果が高いことと一致した。一方、N2サブグループに対する RFS のハザード率の経時的推移においては、早期に両群の曲線が乖離したが一時的であり、本集団における RFS のリスク低減が限定的であることと一致した[図2.7.3: 14]。

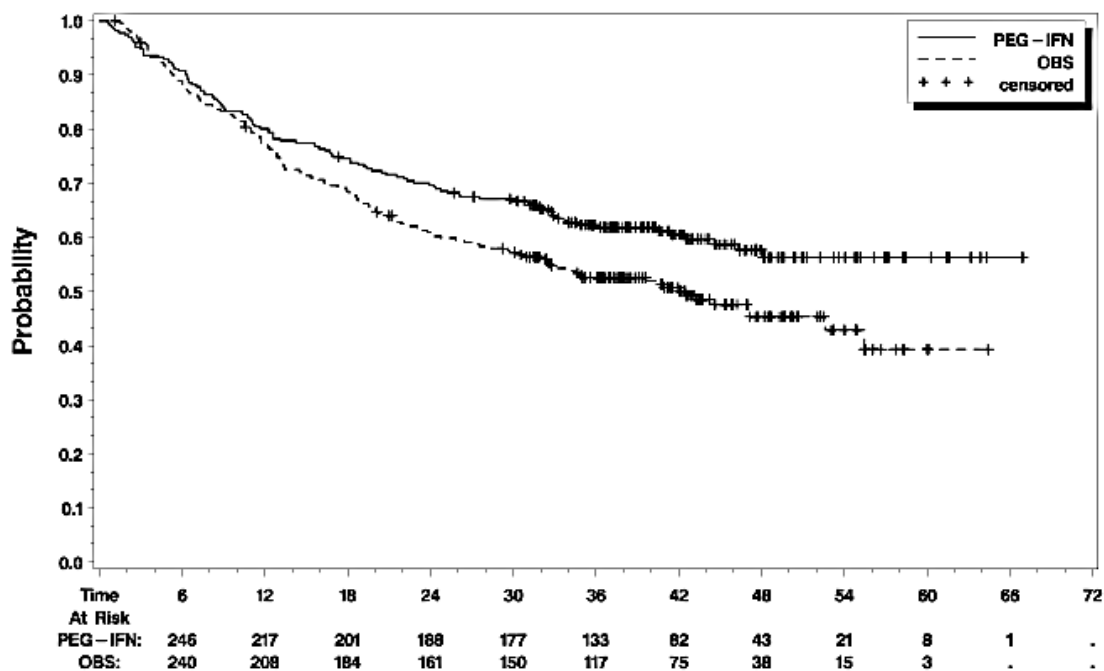


図 2.7.3: 9 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N1 サブグループ)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

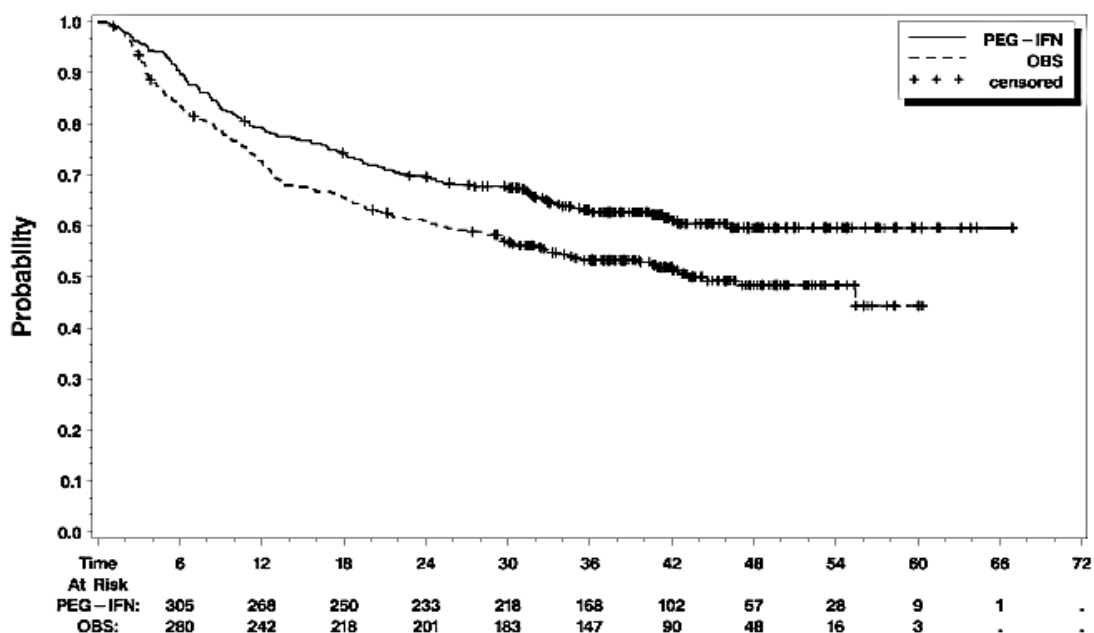


図 2.7.3: 10 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が 1 個のみのサブグループ)

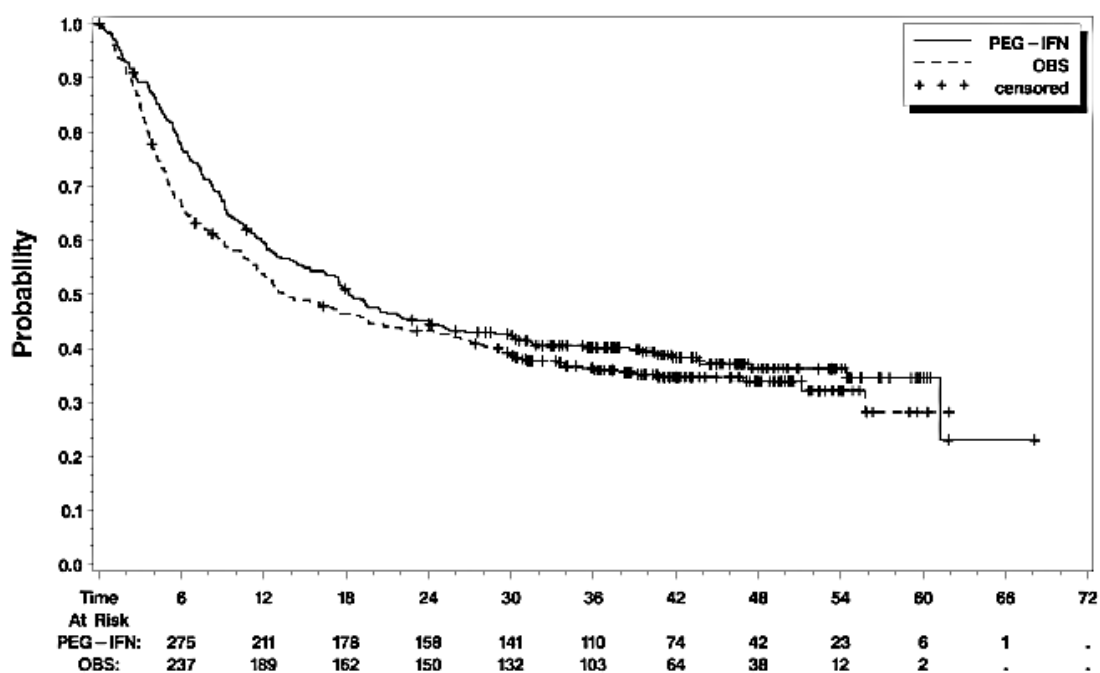


図 2.7.3: 11 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N2 サブグループ)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

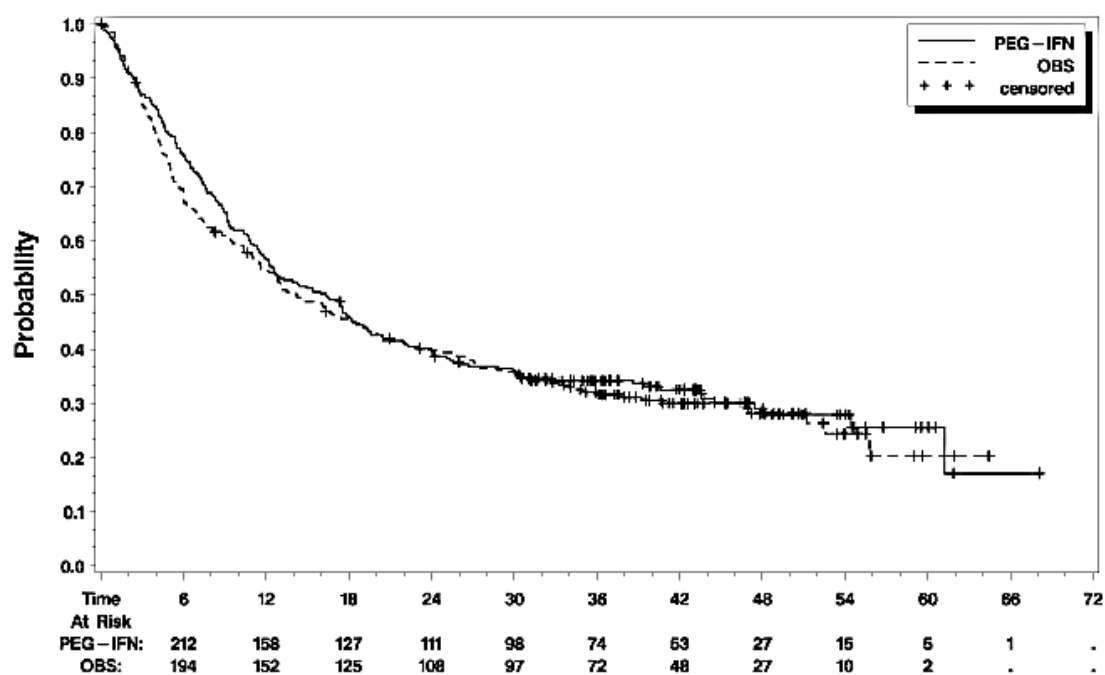


図 2.7.3: 12 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が複数個のサブグループ)

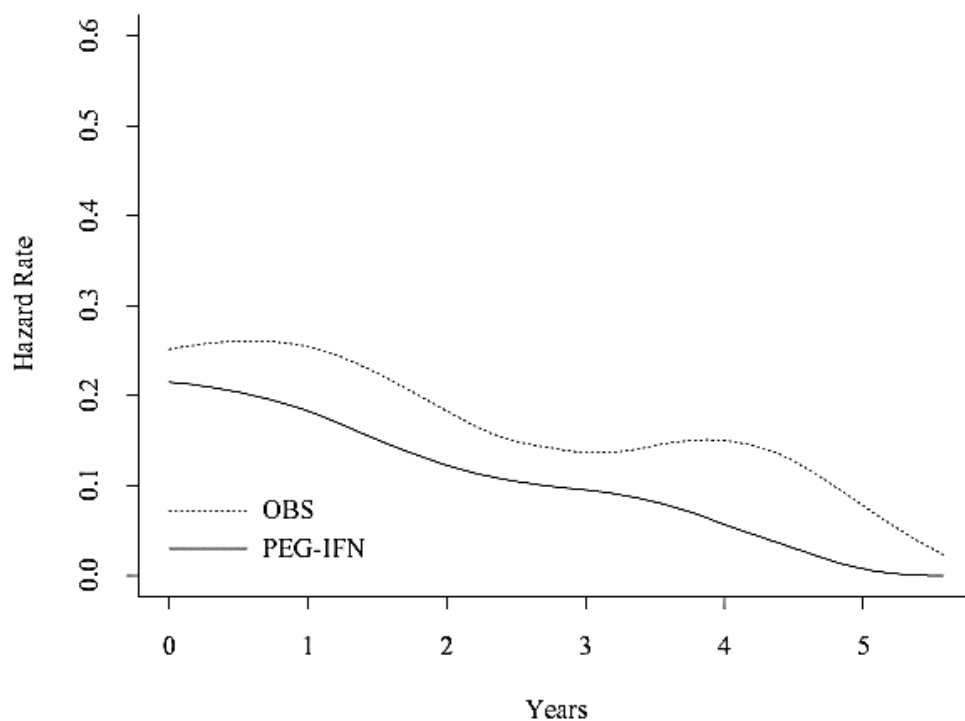


図 2.7.3: 13 無再発生存期間のハザード率の経時的推移 (N1 サブグループ)

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

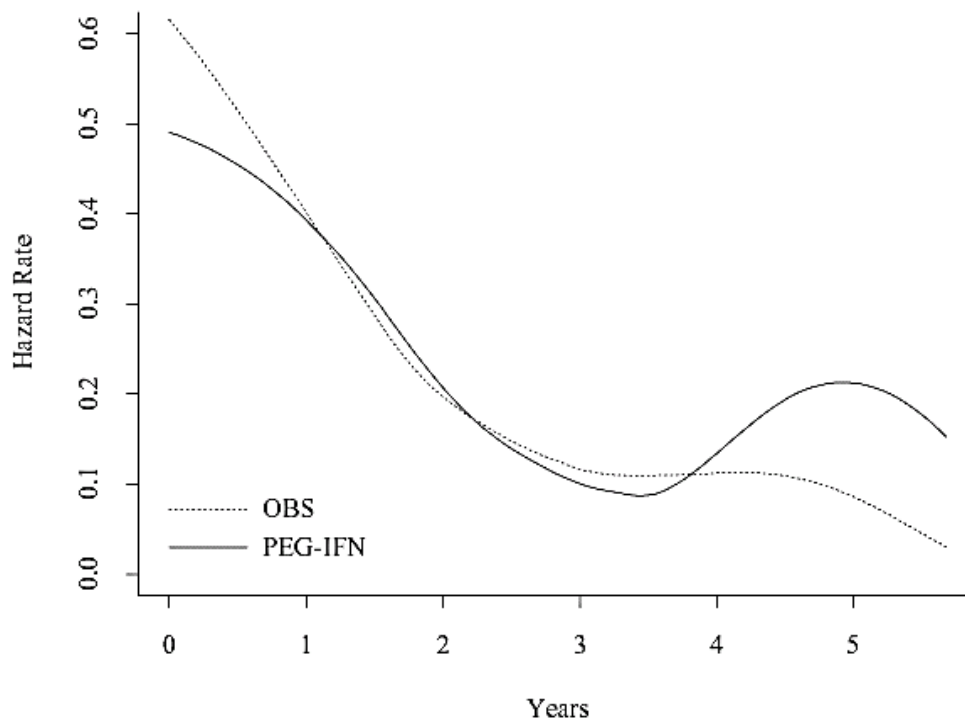


図 2.7.3: 14 無再発生存期間のハザード率の経時的推移
(N2 サブグループ)

N1及びN2サブグループの人口統計学的データを、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.1.1章及び14.1.1.2章に示した。N1サブグループの9%及びN2サブグループの14%は65歳以上であった。またN1サブグループの46%及びN2サブグループの39%は女性であった。

CRFに記載されたN1及びN2サブグループのベースライン情報は[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.3.1.1章及び14.1.3.1.2章に、また登録時におけるN1及びN2サブグループのベースライン情報は[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.1.3.2.1章及び14.1.3.2.2章に記載した。N1サブグループの70%及びN2サブグループの41%は、所属リンパ節病変が1個のみであった。またN1サブグループの25%及びN2サブグループの38%は所属リンパ節病変が2～4個、N1サブグループの4%及びN2サブグループの19%は所属リンパ節病変が5個以上であった。人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性は、各サブグループにおいて投与群及び観察群で近似していた。

2.7.3.3.1.1 治験実施計画書の適格基準を満たす集団

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.1章に定義する、治験実施計画書の適格基準を満たす集団を対象とした、IRCの評価に基づくRFSの解析においても、治験実施計画書の適格基準を満たす集団のハザード比 (0.83、95%CI=0.72～0.97) [表2.7.3: 24]は、ITT集団のハザード比 (0.82、95%CI=0.71

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

～0.96）[表2.7.3: 8]とほぼ一致した。

表 2.7.3: 24 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析
(治験実施計画書の適格基準を満たす集団)

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	622	296	326	34.76	0.83	0.72-0.97	0.0184
観察群	617	258	359	25.86			

†: イベントは再発又は死亡

‡: PEG-IFN α-2b 群／観察群の比

§: 未調整ログランク検定

CI: 信頼区間、HR: ハザード比

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.4章

2.7.3.3.1.2 原資料が確認された集団

海外の規制当局の助言[2.5.1.4.2 項]に基づき、データベースロック前に原資料のモニタリングを実施したところ、35例（2.8%）において原資料が確認されなかった。原資料が確認されない35例を除いた患者集団を原資料が確認された集団（サブグループ）として、データベースロック前に定義した。

原資料が確認された集団に対して IRC の評価に基づく RFS の解析を実施したところ、ハザード比は0.80（95%CI=0.69～0.93）[表2.7.3: 25]と、ITT 集団のハザード比（0.82、95%CI=0.71～0.96）[表2.7.3: 8]とほぼ一致していた。原資料が確認された集団の Kaplan-Meier 曲線及び打ち切りパターンを、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.5章に示した。

表 2.7.3: 25 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析
(原資料が確認された集団)

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	610	293	317	35.98	0.80	0.69-0.93	0.0042
観察群	611	249	362	24.05			

†: イベントは再発又は死亡

‡: PEG-IFN α-2b 群／観察群の比

§: 未調整ログランク検定

CI: 信頼区間、HR: ハザード比

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.1.5章

2.7.3.3.2 無遠隔転移生存期間のサブグループ解析

IRC の評価を基に、登録時のベースライン情報を用いて実施した DMFS のサブグループ解析の結果を[図2.7.3: 15]、[表2.7.3: 26]に示す。腫瘍量の少ない患者集団（N1サブグループ及び所属リンパ節病変が1個のサブグループ）では、主要評価項目である RFS に認められた効果と合致する

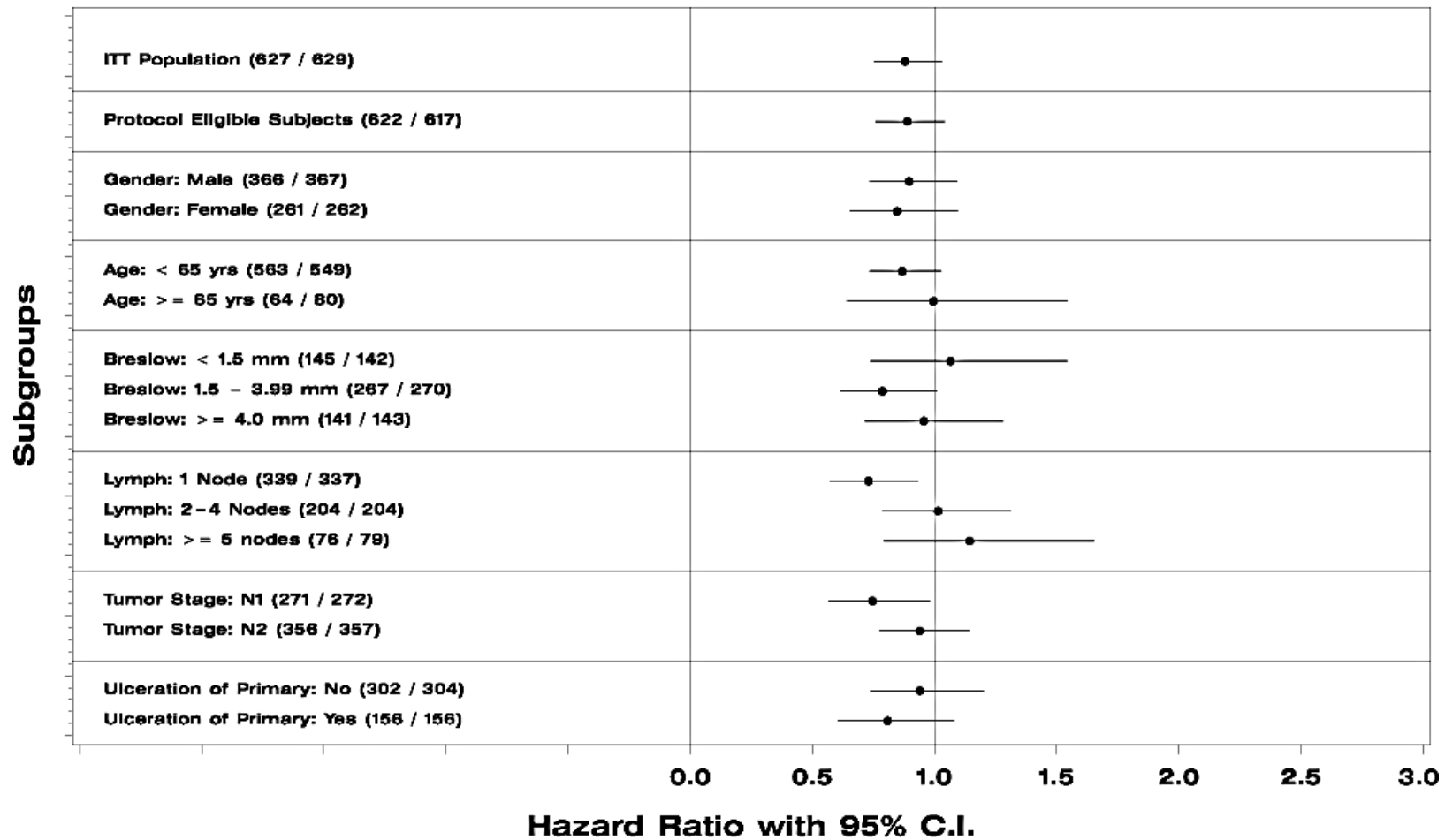
2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

結果を示した[表2.7.3: 26]。ハザード比は、N1サブグループで0.75 (95%CI=0.57～0.98)、所属リンパ節病変が1個のサブグループで0.73 (95%CI=0.57～0.93) であったのに対し、N2サブグループでは0.94 (95%CI=0.78～1.14)、所属リンパ節病変が複数個のサブグループでは1.04 (95%CI=0.85～1.29) であった[表2.7.3: 26]。IRC 又は治験責任医師の評価を基に、CRF に記載されたベースラインの情報をを用いて実施した DMFS のサブグループ解析の結果は、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.3.2章及び14.2.3.3.3章にそれぞれ記載した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



Numbers in parentheses indicate numbers of subjects (PEG-IFN / OBS).
Subgroups for stratification factors based on registration data.

図 2.7.3: 15 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間のサブグループ解析

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3: 26 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間のサブグループ解析

	治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI
ITT 集団	PEG-IFN α-2b 群	627	323	304	45.54	0.88	0.75-1.03
	観察群	629	304	325	36.11		
治験実施計画書の適 格基準を満たす集団	PEG-IFN α-2b 群	622	320	302	44.55	0.89	0.76-1.04
	観察群	617	300	317	37.75		
性別							
男性	PEG-IFN α-2b 群	366	174	192	40.44	0.90	0.74-1.09
	観察群	367	167	200	33.84		
女性	PEG-IFN α-2b 群	261	149	112	NR	0.85	0.66-1.09
	観察群	262	137	125	43.43		
年齢							
65歳未満	PEG-IFN α-2b 群	563	296	267	47.44	0.87	0.73-1.03
	観察群	549	268	281	38.08		
65歳以上	PEG-IFN α-2b 群	64	27	37	31.11	1.00	0.64-1.54
	観察群	80	36	44	33.74		
Breslow の腫瘍深達度							
<1.5 mm	PEG-IFN α-2b 群	145	86	59	NR	1.07	0.74-1.54
	観察群	142	88	54	NR		
1.5-3.99 mm	PEG-IFN α-2b 群	267	147	120	52.99	0.79	0.62-1.01
	観察群	270	133	137	36.57		
≥4.0 mm	PEG-IFN α-2b 群	141	52	89	19.94	0.96	0.72-1.28
	観察群	143	50	93	20.50		
所属リンパ節病変の数							
1	PEG-IFN α-2b 群	339	221	118	NR	0.73	0.57-0.93
	観察群	337	191	146	55.46		
>1	PEG-IFN α-2b 群	280	100	180	21.85	1.04	0.85-1.29
	観察群	283	111	172	23.06		
2-4	PEG-IFN α-2b 群	204	82	122	24.05	1.01	0.79-1.31
	観察群	204	88	116	28.48		
≥5	PEG-IFN α-2b 群	76	18	58	11.30	1.14	0.79-1.65
	観察群	79	23	56	13.04		
リンパ節の Stage							
N1	PEG-IFN α-2b 群	271	178	93	NR	0.75	0.57-0.98
	観察群	272	155	117	55.46		
N2	PEG-IFN α-2b 群	356	145	211	23.95	0.94	0.78-1.14
	観察群	357	149	208	21.42		
原発巣の潰瘍							
なし	PEG-IFN α-2b 群	302	174	128	61.24	0.94	0.74-1.20
	観察群	304	171	133	55.46		
あり	PEG-IFN α-2b 群	156	67	89	30.29	0.81	0.61-1.08
	観察群	156	59	97	23.06		
登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いてサブグループ化した。 †：イベントは遠隔転移又は死亡 ‡：PEG-IFN α-2b 群／観察群の比 CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、NR：not reached、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）							

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.3.1章及び14.2.3.3.7章

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

N1サブグループ及び所属リンパ節病変が1個のサブグループの Kaplan-Meier 曲線を[図2.7.3: 16]及び[図2.7.3: 17]に示す。それぞれの DMFS の推定中央値及び打ち切りパターンは[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.3.4章及び14.2.3.3.6章に記載した。

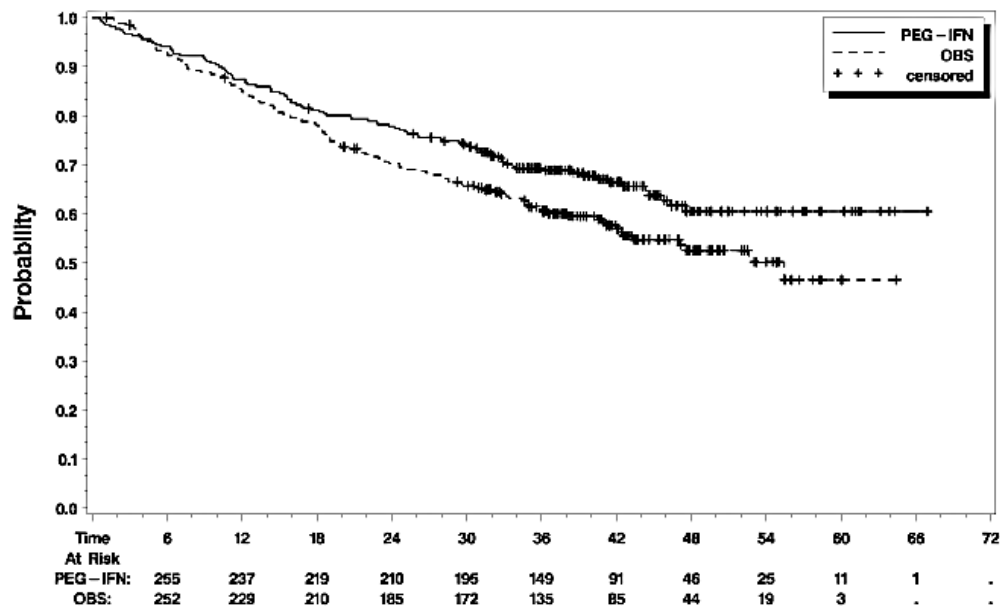


図 2.7.3: 16 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N1 サブグループ)

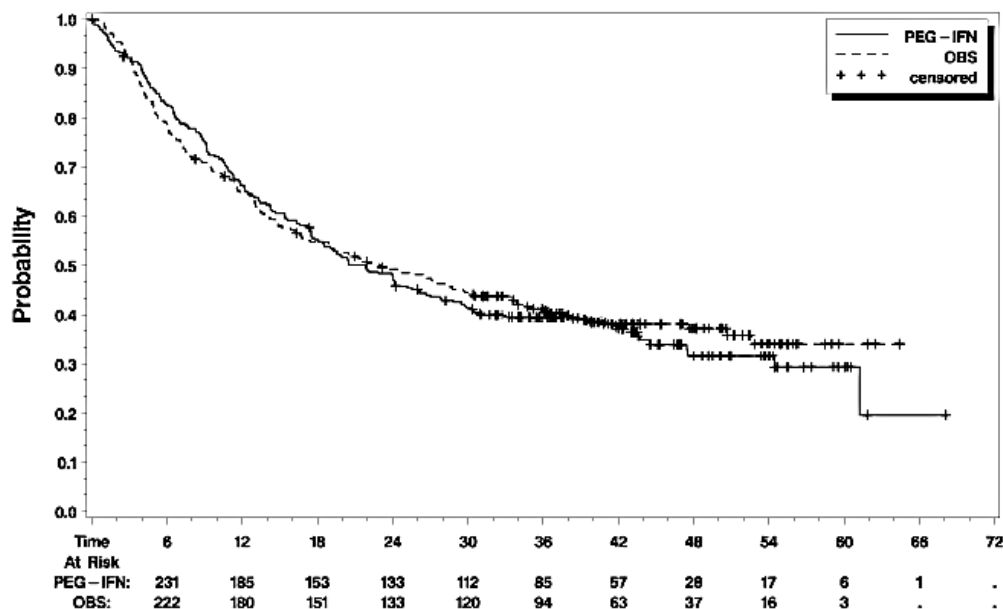


図 2.7.3: 17 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が1個のサブグループ)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

N2サブグループ及び所属リンパ節病変が複数個のサブグループの Kaplan-Meier 曲線を[図2.7.3: 18]及び[図2.7.3: 19]に示す。それぞれの DMFS 推定中央値及び打ち切りパターンは、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.3.3.5章及び14.2.3.3.7章に記載した。

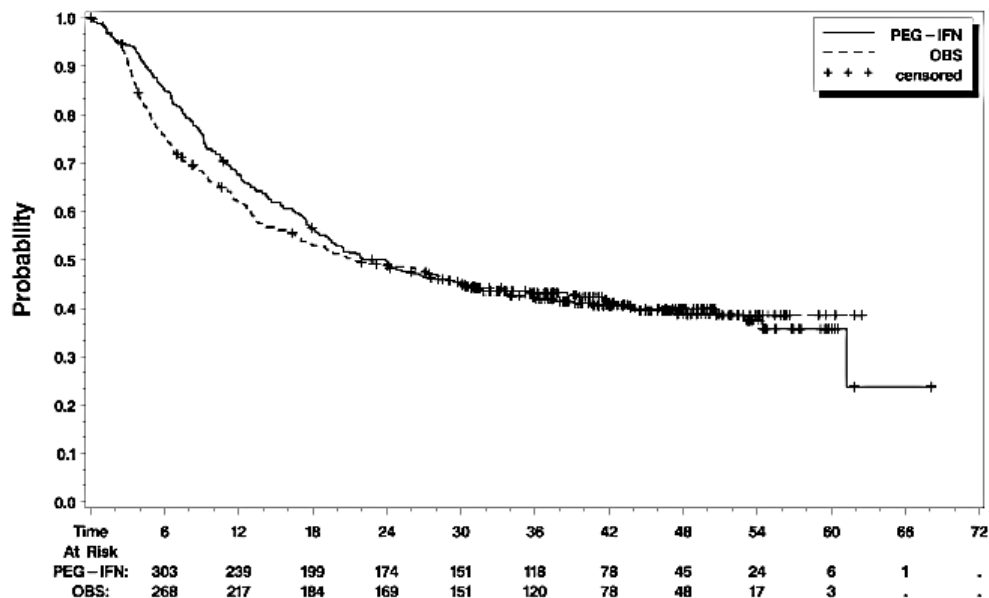


図 2.7.3: 18 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (N2 サブグループ)

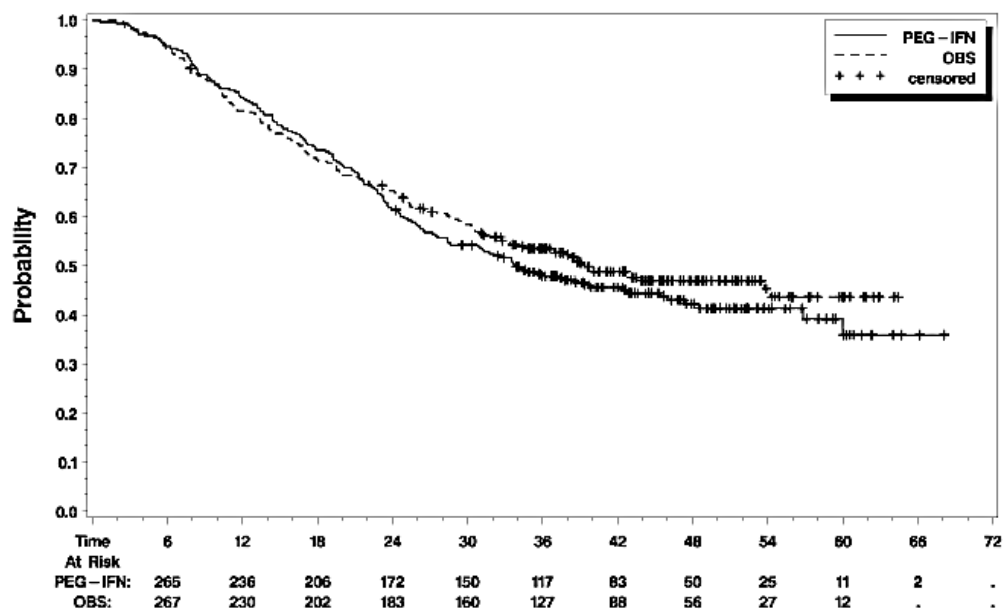


図 2.7.3: 19 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Months) (所属リンパ節病変が複数個のサブグループ)

2.7.3.3.3.2.1 治験実施計画書の適格基準を満たす集団

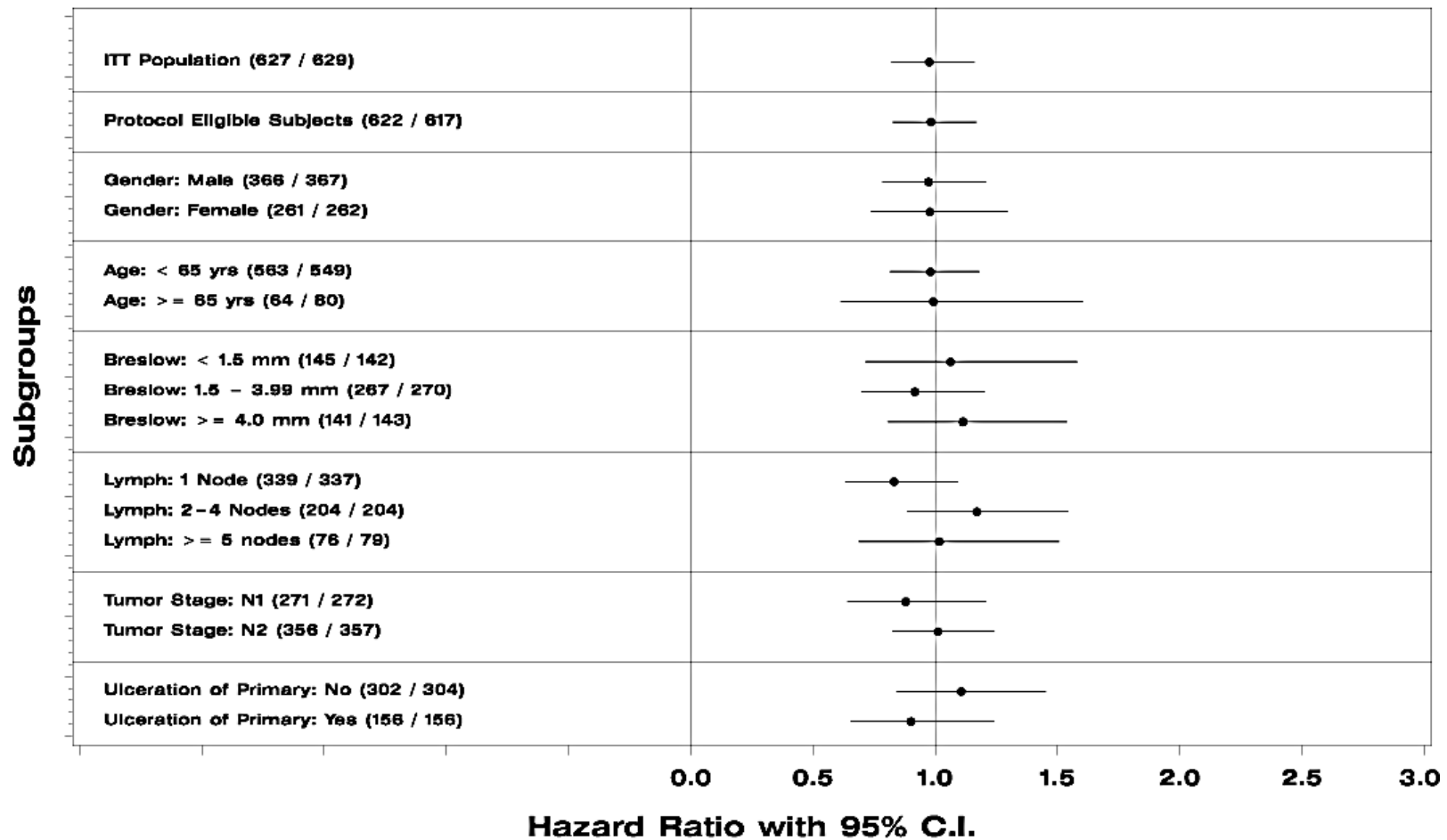
IRC の評価を基に、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.1章に定義した治験実施計画書で適格とされた集団に対する DMFS の解析結果（HR=0.89、95%CI=0.76～1.04）（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.2.2.4.1章）は、ITT 集団の結果（HR=0.88、95%CI=0.75～1.03）[表2.7.3: 12]とほぼ一致した。

2.7.3.3.3.3 全生存期間のサブグループ解析

登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いて実施した、OS のサブグループ解析の結果を[図2.7.3: 20]及び[表2.7.3: 27]に示す。ハザード比は、ほとんどのサブグループで1.00に近い値を示した。N1サブグループ（HR=0.88、95%CI=0.64～1.21）及び所属リンパ節病変が1個のみのサブグループ（HR=0.83、95%CI=0.63～1.09）のような腫瘍量の少ない患者集団では、RFS 及び DMFS と同様の傾向を示した[表2.7.3: 27]。CRF に記載された層別化因子の情報をを用いたサブグループ解析の結果は、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.4.2.2章に記載した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



Numbers in parentheses indicate numbers of subjects (PEG-IFN / OBS).
Subgroups for stratification factors based on registration data.

図 2.7.3: 20 全生存期間のサブグループ解析

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3: 27 全生存期間のサブグループ解析

	治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI
ITT 集団	PEG-IFN α-2b 群	627	365	262	NR	0.98	0.82-1.16
	観察群	629	366	263	NR		
治験実施計画書の適 格基準を満たす集団	PEG-IFN α-2b 群	622	362	260	NR	0.98	0.83-1.17
	観察群	617	360	257	NR		
性別							
男性	PEG-IFN α-2b 群	366	201	165	56.84	0.97	0.78-1.21
	観察群	367	202	165	53.68		
女性	PEG-IFN α-2b 群	261	164	97	NR	0.98	0.74-1.30
	観察群	262	164	98	NR		
年齢							
65歳未満	PEG-IFN α-2b 群	563	331	232	NR	0.98	0.82-1.18
	観察群	549	324	225	NR		
65歳以上	PEG-IFN α-2b 群	64	34	30	NR	0.99	0.61-1.60
	観察群	80	42	38	47.87		
Breslow の腫瘍深達度							
<1.5 mm	PEG-IFN α-2b 群	145	94	51	NR	1.06	0.71-1.58
	観察群	142	95	47	NR		
1.5-3.99 mm	PEG-IFN α-2b 群	267	165	102	NR	0.92	0.70-1.20
	観察群	270	162	108	NR		
≥4.0 mm	PEG-IFN α-2b 群	141	64	77	36.34	1.11	0.81-1.54
	観察群	143	72	71	40.54		
所属リンパ節病変の数							
1	PEG-IFN α-2b 群	339	241	98	NR	0.83	0.63-1.09
	観察群	337	225	112	NR		
>1	PEG-IFN α-2b 群	280	122	158	33.91	1.11	0.88-1.39
	観察群	283	138	145	39.33		
2-4	PEG-IFN α-2b 群	204	95	109	37.65	1.17	0.89-1.54
	観察群	204	110	94	53.68		
≥5	PEG-IFN α-2b 群	76	27	49	23.44	1.02	0.69-1.51
	観察群	79	28	51	24.21		
リンパ節の Stage							
N1	PEG-IFN α-2b 群	271	198	73	NR	0.88	0.64-1.21
	観察群	272	191	81	NR		
N2	PEG-IFN α-2b 群	356	167	189	35.88	1.01	0.83-1.24
	観察群	357	175	182	40.34		
原発巣の潰瘍							
なし	PEG-IFN α-2b 群	302	192	110	NR	1.11	0.84-1.45
	観察群	304	203	101	NR		
あり	PEG-IFN α-2b 群	156	81	75	48.46	0.90	0.66-1.24
	観察群	156	79	77	43.17		

登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いてサブグループ化した。
†：イベントは死亡
‡：PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、NR：not reached、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.4.2.1章及び14.2.4.2.6章

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

N1サブグループ及び所属リンパ節病変が1個のサブグループの Kaplan-Meier 曲線を、[図2.7.3: 21]及び[図2.7.3: 22]に示す。それぞれの OS の推定中央値及び打ち切りパターンは、[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.4.2.3章及び14.2.4.2.5章に記載した。

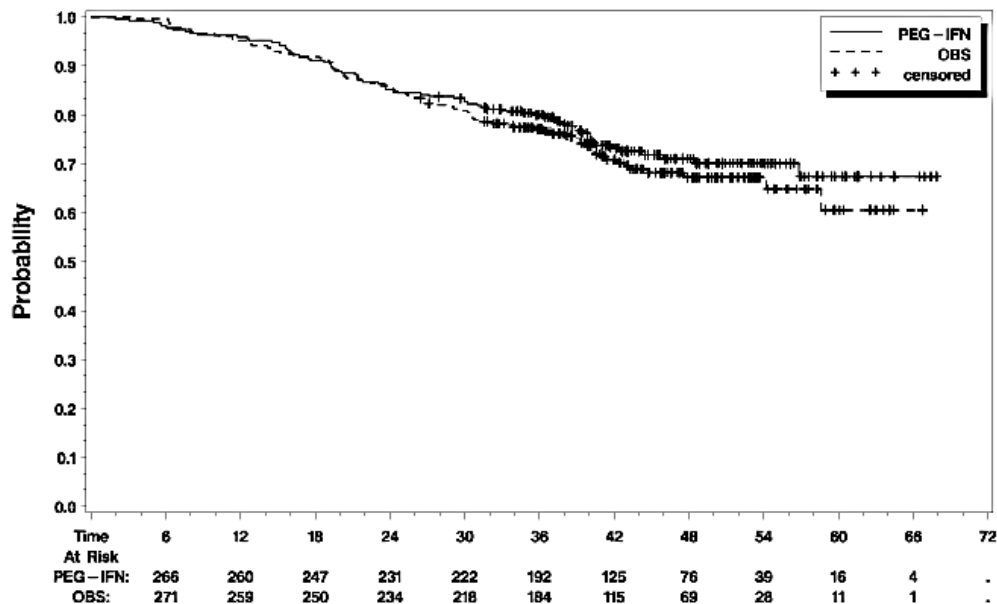


図 2.7.3: 21 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Months) (N1 サブグループ)

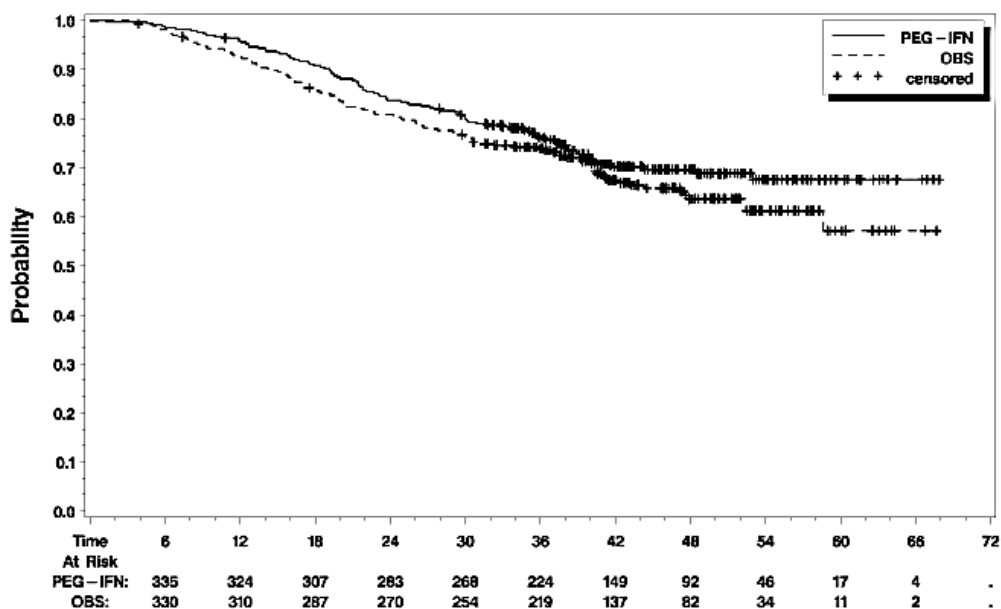


図 2.7.3: 22 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Months) (所属リンパ節病変が1個のサブグループ)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

N2サブグループ及び所属リンパ節病変が複数個のサブグループの Kaplan-Meier 曲線を、[図 2.7.3: 23]及び[図 2.7.3: 24]に示す。それぞれの OS の推定中央値及び打ち切りパターンは、[資料 5.3.5.1.2: EORTC18991] 14.2.4.2.4章及び14.2.4.2.6章に記載した。

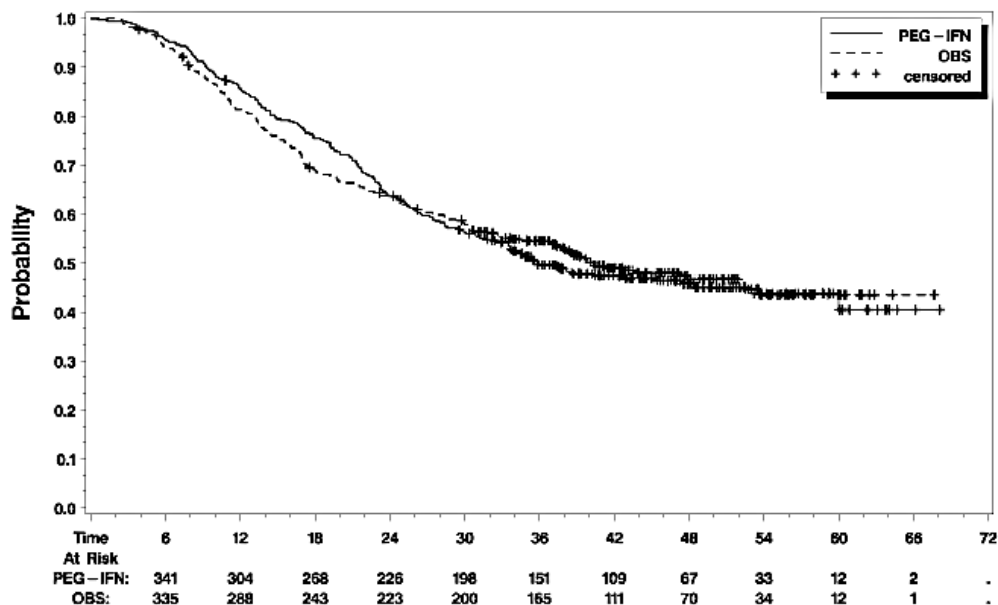


図 2.7.3: 23 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Months) (N2 サブグループ)

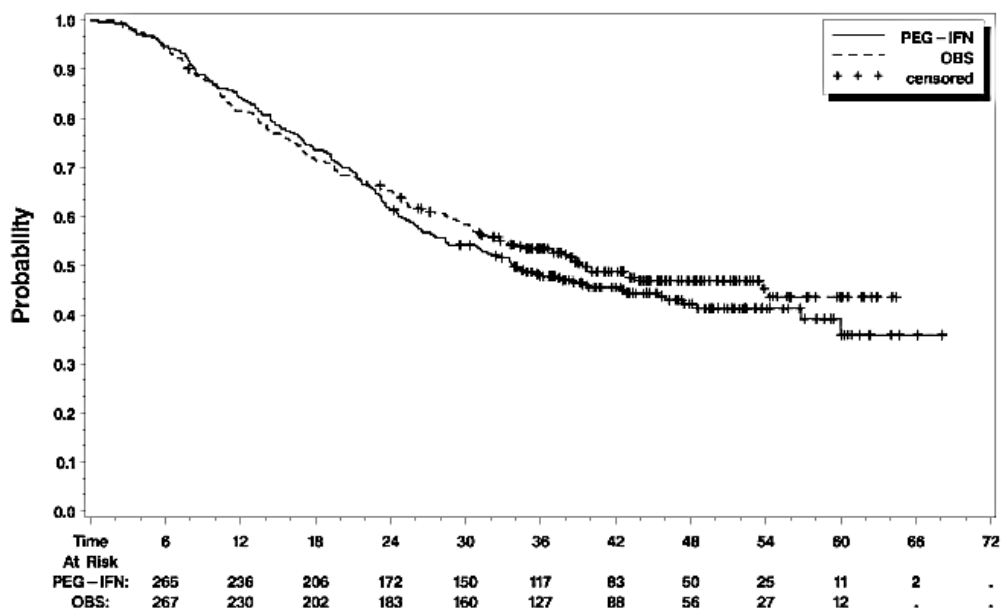


図 2.7.3: 24 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Months) (所属リンパ節病変が複数個のサブグループ)

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.3.3.1 治験実施計画書の適格基準を満たす集団

治験実施計画書の適格基準を満たす集団に対する OS の解析結果 (HR=0.98、95%CI=0.83～1.17) ([資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.2.3.2.1章) は、ITT 集団に対する結果 (HR=0.98、95%CI=0.82～1.16) [表2.7.3: 17]とほぼ一致した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の分析

EORTC18991試験は、Stage III のハイリスクな悪性黒色腫患者に術後補助療法として PEG-IFN α -2b を投与し有効性を評価した、主要な大規模臨床試験である。EORTC18991試験で選択された PEG-IFN α -2b の導入期における用法・用量（週1回6 μ g/kg SC を8週間）の安全性は、固形がん患者を対象とした第 I 相用量漸増反復投与試験（C/I97-188試験）で検討しており、C/I97-188試験において12週投与時の最大耐用量（MTD）は6 μ g/kg/週であることが示された[資料5.3.3.2.3: C/I97-188]。また、EORTC18991試験の維持期の用法・用量（週1回3 μ g/kg SC を最長252週間）は、C/I97-188試験の投与完遂患者を対象とした継続試験（C/I97-349試験）で検討しており、1年以上の長期投与に対する安全性及び忍容性が示されている[資料5.3.3.2.4: C/I97-349]。

PEG-IFN α -2b の薬物動態（PK）プロファイルは、健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（I95-010試験）で検討した。I95-010試験において、PEG-IFN α -2b の吸収半減期（ $t_{1/2Ka}$ ）及び分布容積（V/F）は IFN α -2b とほぼ同等であり、消失半減期（ $t_{1/2Ke}$ ）は IFN α -2b と比べ約7倍長く（PEG-IFN α -2b : 54 hours 及び IFN α -2b : 8.1 hours）、全身クリアランス（CL/F）は IFN α -2b と比べ約10倍低かった（PEG-IFN α -2b : 0.013 L/hr/kg 及び IFN α -2b : 0.11 L/hr/kg）[資料5.3.3.1.1: I95-010]。C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相反復投与試験（I95-060試験）においても同様の PK プロファイルを示し、少なくとも0.5 μ g/kg/週までの用量において蓄積性は認められなかった。また、PEG-IFN α -2b 1.0～2.0 μ g/kg/週の反復投与により、単回投与時と比べ C_{max} は39～76%、AUC の平均値は36～39%増加した[資料5.4: 37]。さらにがん患者を対象とした C/I97-188試験においても、同様の PK プロファイルが見られた[資料5.4: 38]。

PK データに基づき、PEG-IFN α -2b 0.3 μ g/kg を週1回投与したときの IFN α -2b の曝露量は、IFN α -2b 3 MIU/m²/日を週3回（9 MIU/m²/週）投与したときの曝露量とほぼ同等であると算出した。したがって、PEG-IFN α -2b 6.0 μ g/kg/週に対応する IFN α -2b の曝露量は180 MIU/m²/週、また EORTC18991 試験の導入期8週間における PEG-IFN α -2b の総投与量は IFN α -2b 換算で1,440 MIU/m²となり、ECOG1684試験における開始から12週間の IFN α -2b の総投与量より高かった（導入期4週間：20 MIU/m²/日を週5日、維持期8週間：10 MIU/m²/日を週3日、かつ体表面積を1.7 m²としたときの IFN α -2b 総投与量は1,088 MIU/m²）。

以上の背景に基づき、EORTC18991試験では PEG-IFN α -2b の導入期の用量として6 μ g/kg/週を選択し、8週間継続した後に維持期（3 μ g/kg/週を最長252週間）に移行することとし、試験を実施した。この結果、観察群と比較し PEG-IFN α -2b 群で RFS の延長が認められ、安全性の面でも重大な懸念はみられなかった。

IFN α -2b は、数種の無作為化比較対照試験において Stage IIb/III の悪性黒色腫患者に術後補助

療法として用いられており、その妥当性が示されている（ECOG 1684、1690、1694試験及びそれらの統合解析など）。また、EORTC18952試験[資料5.4: 24]及びLDIを用いた複数の試験（[資料5.4: 31]、[資料5.4: 32]、[資料5.4: 33]、[資料5.4: 34]）のEggermontらによる再検討[資料5.4: 39]で、IFN α -2b の投与期間を延長すると、悪性黒色腫の再発を遅延させることができると考えられている。一方、世界保健機関（WHO）16試験[資料5.4: 34]、英国癌研究調整委員会（UKCCCR）試験[資料5.4: 40]及びEORTC18952試験[資料5.4: 24]では、ハイリスク悪性黒色腫に対する術後補助療法としてのIFN α -2b の投与量を、高用量から中又は低用量に減量すると、有効性が損なわれることが示唆されている。

これらの所見の幾つかはEORTC18991試験の開始後に報告されたものの、EORTC18991試験では、IFN α -2b の曝露量を可能な限り高くするとともに、安全性及び忍容性を維持しながら投与を継続することを念頭にデザインしており、試験結果は上記所見と一致するものであった。したがって、必ずしも定めた投与量を維持することは意図せず、患者が良好なPS（ECOG PS=0又は1）を保ちながら導入期及び維持期の治療を継続できるよう、具体的なガイドラインに基づきPEG-IFN α -2b の用量を調節する規定を設けた。試験計画時の導入及び維持用量は、それぞれ6 μ g/kg/週及び3 μ g/kg/週であったが、3 μ g/kg/週（導入期）、2 μ g/kg/週又は1 μ g/kg/週（導入期及び維持期）などの適した用量レベルに減量することが可能であった。

患者の状態により、適宜用量を調節しながら長期間の投与を可能とする試験デザインを用いた結果、RFS[図2.7.3: 1]及びDMFS[図2.7.3: 3]のKaplan-Meier 曲線は早期から持続的に乖離していることから、再発及び遠隔転移のリスクは、PEG-IFN α -2b 投与の継続により持続的に低減することが示された。また、ITT 集団におけるRFSのハザード率の経時的推移においても、PEG-IFN α -2b 群と観察群の曲線は早期に乖離し、長期にわたり乖離が継続する結果が得られた[図2.7.3: 2]。これらの結果から、PEG-IFN α -2b の投与による臨床的有効性が示されたと考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

EORTC18991試験では、Stage III の悪性黒色腫患者に対するPEG-IFN α -2b の有効性及び忍容性は評価可能であったが、耐薬性、用量変更と長期有効性との関係性、治療が十分でない段階での中止あるいは他の治療法への切替えの影響を検討するようなデザインではなかった。したがって、反応性の低下を立証するエビデンスは認められなかった。また、本剤の投与中止又はその後のリバウンドが安全性に及ぼす影響についても、具体的なデータは得られていない。

一方、EORTC18991試験は最長5年間の投与を可能とした試験であり、ITT 集団において、PEG-IFN α -2b 群におけるRFS（主要評価項目）イベントの発生リスクは観察群と比較して18%低下（HR=0.82、95%CI=0.71～0.96）し、RFS の中央値は9.2ヵ月増加した。また、試験開始から4年経過時点で両群合わせ161例の患者が投与（85例）または観察（76例）を継続しており、投与群の4年無再発率は46%と、観察群の39%と比べ7%高かった。Kaplan-Meier 曲線の乖離は投与3ヵ月目頃から始まり、乖離は試験期間を通して保持された（[資料5.3.5.1.2: EORTC18991] 11.4.1.1.1章）。

一定の効果がみられ、かつ効果の持続が示されていることから、PEG-IFN α -2b の投与により耐薬性が発現する可能性は低いと考える。

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	4
図一覧.....	7
略号及び用語の定義.....	8
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	10
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた対象集団.....	12
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目.....	12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	13
2.7.4.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）.....	13
2.7.4.1.2.2 国内第Ⅰ相試験（P370試験）.....	17
2.7.4.1.2.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）.....	18
2.7.4.1.2.4 海外第Ⅰ相試験（P04831試験）.....	18
2.7.4.1.2.5 海外第Ⅰ相試験（C/I97-188試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（C/I97-349 試験）.....	21
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	22
2.7.4.1.3.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）.....	22
2.7.4.1.3.2 国内第Ⅰ相試験（P370試験）.....	23
2.7.4.1.3.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）.....	24
2.7.4.1.3.4 海外第Ⅰ相試験（P04831試験）.....	25
2.7.4.1.3.5 海外第Ⅰ相試験（C/I97-188試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（C/I97-349 試験）.....	26
2.7.4.2 有害事象.....	27
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	27
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	27
2.7.4.2.1.2 死亡.....	52
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	54
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	66
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	78
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	87
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	87
2.7.4.3.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）.....	87
2.7.4.3.2 国内第Ⅰ相試験（P370試験）.....	89
2.7.4.3.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）.....	90
2.7.4.3.4 海外第Ⅰ相試験（P04831試験）.....	91

2.7.4.3.5	海外第 I 相試験 (C/I97-188試験) 及び海外第 I / II 相試験 (C/I97-349試験)	94
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	98
2.7.4.4.1	海外試験	98
2.7.4.4.2	国内試験 (P370試験)	99
2.7.4.4.3	QT/QTc 試験	99
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	99
2.7.4.5.1	内因性要因	99
2.7.4.5.1.1	年齢	99
2.7.4.5.1.2	性別	101
2.7.4.5.1.3	腎障害患者に対する影響	102
2.7.4.5.2	外因性要因	102
2.7.4.5.3	薬物相互作用	102
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	102
2.7.4.5.5	過量投与	103
2.7.4.5.6	薬物乱用	103
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	103
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	103
2.7.4.6	市販後データ	103
2.7.4.6.1	世界での使用経験	104
2.7.4.6.1.1	使用患者数	104
2.7.4.6.1.2	副作用発現状況	104
2.7.4.6.1.3	結論	104
2.7.4.6.2	国内での使用経験	104
2.7.4.6.2.1	使用患者数	104
2.7.4.6.2.2	副作用発現状況	105
2.7.4.6.2.3	重篤な副作用	105
2.7.4.6.2.4	特定使用成績調査 (1) (C 型慢性肝炎に対するペグイントロンとレベトールとの併用療法の安全性及び有効性の検討)	105
2.7.4.6.2.5	特定使用成績調査 (2) [「セログループ1かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者 (インターフェロン未治療かつ低ウイルス量の患者を除く) に対するペグイントロンとレベトール併用療法の安全性及び有効性の検討]	106
2.7.4.6.2.6	製造販売後臨床試験 [Genotype 1かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者 (低体重) を対象とした低用量リバビリン + ペグインターフェロン アルファ-2b 併用投与試験]	107
2.7.4.6.2.7	特定使用成績調査 (C 型代償性肝硬変に対するペグイントロンとレ	

	ベトールとの併用療法の安全性及び有効性の検討)	108
2.7.4.6.2.8	結論	108

表一覧

	頁
表2.7.4: 1 悪性黒色腫患者に対する本剤の安全性評価に用いた臨床試験一覧	11
表2.7.4: 2 PEG-IFN α -2b の投与量の概要（EORTC18991試験）	14
表2.7.4: 3 維持期の投与期間別の投与量の概要（EORTC18991試験）	15
表2.7.4: 4 PEG-IFN α -2b の投与期間の概要（EORTC18991試験）	16
表2.7.4: 5 投与期間別症例数（P370試験、導入期）	17
表2.7.4: 6 投与期間別症例数（P370試験、全投与期間）	18
表2.7.4: 7 PEG-IFN α -2b の投与量及び投与期間の概要（C/I98-135試験）	18
表2.7.4: 8 PEG-IFN α -2b の投与量の概要（P04831試験）	19
表2.7.4: 9 PEG-IFN α -2b の投与期間の概要（P04831試験）	20
表2.7.4: 10 投与期間及び規定投与量の分布（C/I97-188試験）	21
表2.7.4: 11 PEG-IFN α -2b の投与量の概要（C/I97-349試験）	22
表2.7.4: 12 人口統計学的特性の要約（EORTC18991試験）	23
表2.7.4: 13 人口統計学的特性の要約（P370試験）	24
表2.7.4: 14 人口統計学的特性の要約（C/I98-135試験）	25
表2.7.4: 15 人口統計学的特性の要約（P04831試験）	26
表2.7.4: 16 人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性（C/I97-188試験及びC/I97-349試験）	27
表2.7.4: 17 有害事象の概要（EORTC18991試験）	28
表2.7.4: 18 有害事象の発現例数（発現率5%以上）（EORTC18991試験）	29
表2.7.4: 19 Grade 別の全有害事象の要約（発現率5%以上、EORTC18991試験）	30
表2.7.4: 20 投与期間別の PEG-IFN α -2b 群に発現した有害事象（発現率5%以上、EORTC18991試験）	32
表2.7.4: 21 全治療期間における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370試験）	34
表2.7.4: 22 導入期における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370試験）	34
表2.7.4: 23 全治療期間におけるすべての有害事象（安全性解析対象例、P370試験）	35
表2.7.4: 24 全治療期間における Grade 3以上のすべての有害事象（安全性解析対象例、P370試験）	37
表2.7.4: 25 全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（安全性解析対象例、P370試験）	38
表2.7.4: 26 Grade 3以上の有害事象が発現するまでの期間（P370試験）	39
表2.7.4: 27 有害事象の要約（C/I98-135試験）	40
表2.7.4: 28 全有害事象及び Grade 3又は4の有害事象の要約（PEG-IFN α -2b 群のみ、5%以上）（C/I98-135試験）	41
表2.7.4: 29 有害事象の概要－全患者集団（P04831試験）	44

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表2.7.4: 30	全有害事象の要約－全患者集団（P04831試験）	45
表2.7.4: 31	有害事象の要約（C/I97-188試験及び C/I97-349試験）	51
表2.7.4: 32	死亡例及び死亡理由の要約（EORTC18991試験）	52
表2.7.4: 33	PEG-IFN α -2b 群の治療期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡例 （EORTC18991試験）	53
表2.7.4: 34	重篤な有害事象（いずれかの群で発現率が2%以上、EORTC18991試験）	55
表2.7.4: 35	治療時期別の重篤な有害事象（PEG-IFN α -2b 群のみ、いずれかの治療時期で発 現率が2%以上）（EORTC18991試験）	56
表2.7.4: 36	重篤な有害事象（PEG-IFN α -2b 群のみ、2例以上で発現）（C/I98-135試験）	57
表2.7.4: 37	重篤な有害事象（P04831試験）	58
表2.7.4: 38	重篤な有害事象の一覧（C/I97-188試験）	60
表2.7.4: 39	重篤な有害事象の一覧（C/I97-349試験）	66
表2.7.4: 40	治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象（いずれかの群で発現率1%以上、 EORTC18991試験）	67
表2.7.4: 41	有害事象により治験薬の投与を中止した症例の概要（P370試験）	70
表2.7.4: 42	治験薬の投与中止に至った有害事象（C/I98-135試験）	71
表2.7.4: 43	治験薬の投与中止に至った有害事象（P04831試験）	72
表2.7.4: 44	治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（C/I97-188試験）	73
表2.7.4: 45	治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（C/I97-349試験）	75
表2.7.4: 46	治験薬の投与中止に至った有害事象（C/I97-188試験及び C/I97-349試験）	76
表2.7.4: 47	精神障害に関連する有害事象の一覧（EORTC18991試験）	80
表2.7.4: 48	治療期間に対する Grade 2以上のうつ病の持続期間の割合（EORTC18991試験）	82
表2.7.4: 49	治療期間に対する Grade 3以上の好中球数減少の持続期間の割合（EORTC18991試験）	84
表2.7.4: 50	心血管系の有害事象（EORTC18991試験）	85
表2.7.4: 51	Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（EORTC18991試験）	88
表2.7.4: 52	Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（C/I98-135試験）	90
表2.7.4: 53	Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（P04831試験）	92
表2.7.4: 54	臨床検査値の有害事象（P04831試験）	93
表2.7.4: 55	Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（C/I97-188試験）	95
表2.7.4: 56	Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（C/I97-349試験）	97
表2.7.4: 57	年齢別で発現率に5%以上の差異がある有害事象（PEG-IFN α -2b 群、EORTC18991試験）	100
表2.7.4: 58	年齢別で発現率に3%以上の差異がある Grade 3又は4の有害事象（PEG-IFN α -2b 群、EORTC18991試験）	100
表2.7.4: 59	男女別で発現率に5%以上の差異がある有害事象（PEG-IFN α -2b 群、 EORTC18991試験）	101

2.7.4 臨床的安全性

表2.7.4: 60	男女別で発現率に3%以上の差異がある Grade 3又は4の有害事象（PEG-IFN α-2b 群、EORTC18991試験）	102

図一覧

	頁
図2.7.4: 1 投与期間の Kaplan-Meier 曲線 [投与期間 (月)] (EORTC18991試験)	17
図2.7.4: 2 治療期間に対する Grade 2以上の疲労の持続時間の割合 (EORTC18991試験)	79
図2.7.4: 3 治験開始以降の累積発現率 (Grade 2以上のうつ病)	81
図2.7.4: 4 治療期間に対する Grade 2以上のうつ病の持続時間の割合 (EORTC18991試験)	82

略号及び用語の定義

略号	定義	
AE	Adverse Event	有害事象
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国対がん合同委員会
ALT	alanine transaminase (same as SGPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate transaminase(same as SGOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable sample	投与開始（0時間）から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity after single dose	投与開始（0時間）から無限大時間までの AUC
C _{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CRF	Case Report Form	症例報告書
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DSS	Drug Safety Surveillance	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
IFN α-2b	interferon alfa-2b	インターフェロン アルファ-2b
LLN	lower limit of normal range	施設基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIU	million international units	× 10 ⁶ IU （百万国際単位）
N/A	not available	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NOS	not otherwise specified	
PEG-IFN α-2b	pegylated interferon alfa-2b	ペグインターフェロン アルファ-2b
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

略号	定義	
PT	Preferred Term	基本語
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SD	Standard Deviation	標準偏差
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase (same as AST)	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase (same as ALT)	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal range	施設基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHO ART	WHO Adverse Reaction Terminology	世界保健機関の副作用用語集

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ペグインターフェロン アルファ-2b (PEG-IFN α -2b) の安全性プロファイルは、欧州がん研究・治療機構 (EORTC) により実施された海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991試験) 及び MSD 株式会社が実施した国内第Ⅰ相試験 [P370試験 (P08556試験)] 成績に基づき評価を実施した。EORTC18991試験は、米国食品医薬品局 (FDA) による承認時の根拠データとなった試験であり、Stage III の悪性黒色腫患者の術後補助療法に対する PEG-IFN α -2b の有効性及び安全性を評価した試験である。このほか、悪性黒色腫患者を対象に海外で実施した第Ⅰ相薬物動態試験 (P04831試験)、腎細胞癌を含む固形がん患者を対象とした第Ⅰ相試験 (C/I97-188試験) 並びに第Ⅰ／Ⅱ相試験 (C/I97-349試験)、及びインターフェロン アルファ-2b (IFN α -2b) と PEG-IFN α -2b との悪性黒色腫に対する術後補助療法における長期安全性比較を目的とした第Ⅱ／Ⅲ相試験 (C/I98-135試験) から得られた成績も参考資料として記載した。

EORTC18991試験の安全性解析は、無作為割り付けされたすべての患者を対象として実施した。なお、本項では、EORTC18991試験の■■■■年■■月■■日付の最終解析時の治験総括報告書及び■■■■年■■月■■日付の補遺の安全性情報を基に評価した。

また、国内第Ⅰ相試験は最終症例の安全性評価期間終了時（データカットオフ日：■■■■年■■月■■日）までの安全性情報を基に評価した。

C/I98-135試験は、症例登録数の不足から試験が中止されたが、中止時の予備的な解析結果では、IFN α -2b と PEG-IFN α -2b の総括的な安全性プロファイルは大きく異なることが示唆されている。対象群の IFN α -2b 群の用法・用量は日本では承認されていないことから、本項では C/I98-135試験の PEG-IFN α -2b 群の安全性情報のみ記載した (IFN α -2b 群の安全性情報は治験総括報告書参照)。P04831試験は、■■■■年■■月■■日付けの最終解析時の治験総括報告書を基に記載した。

安全性評価に用いたこれらの臨床試験の概要を[表2.7.4: 1]に示す。

なお、試験間で安全性の評価方法（臨床検査値異常の取扱い、米国国立がん研究所の共通毒性規準 [NCI-CTC] のバージョン、重篤な有害事象の取扱い）に違いがあること、EORTC18991試験、P04831試験及び国内試験の有害事象は ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA)、その他の海外試験はシェリング・プラウ社でカスタマイズした世界保健機関の副作用用語集 (WHO ART) でコーディングが行われ、試験によって有害事象の分類が異なること、並びに試験間で有害事象の観察頻度が異なることから、安全性は試験ごとに評価することとし、治験総括報告書の記載を基に記載した。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 1 悪性黒色腫患者に対する本剤の安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 (実施地域)	相	対象	試験 デザイン	治療群	安全性評価対象例数	試験の目的	試験の進行状況
評価資料							
EORTC18991 (欧州他)	III	Stage III の悪性 黒色腫	無作為化 非盲検 2群比較	・ PEG-IFN α -2b 群: 6 μ g/kg/週 $\times$ 8週 間（導入期） $\rightarrow$ 3 μ g/kg/週を252週 まで（維持期） ・ 観察群	合計：1,256例 PEG-IFN α -2b 群：627例 観察群：629例	有効性 安全性	完了 [資料 5.3.5.1.2: EORTC18991] [資料 5.3.5.1.2: EORTC18991_1]
P370 (日本)	I	Stage II 又は III の悪性黒色腫	非盲検 非無作為化	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg/週 $\times$ 8週間 （導入期） $\rightarrow$ 3 μ g/kg/週を252週ま で（維持期）	合計：9例	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	進行中（ ■■■ 年 ■ 月 ■ 日時 点） [資料5.3.3.2.1: P370]
参考資料							
P04831 (米国他)	I	Stage II B/ III の 悪性黒色腫	非盲検 非無作為化	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg/週 $\times$ 8週間 （導入期） $\rightarrow$ 3 μ g/kg/週を252週ま で（維持期）	合計：32例	安全性 薬物動態	完了 [資料5.3.3.2.2: P04831_1] [資料5.3.3.2.2: P04831_2] [資料5.3.3.2.2: P04831_3]
C/I98-135 (欧州、米国他)	II/III	Stage III の悪性 黒色腫	非盲検 無作為化 2群比較	・ PEG-IFN α -2b 群: 6 μ g/kg/週 $\times$ 2年 間 ・ IFN α -2b 群: 20 MIU/m ² /日 $\times$ 週5 日 $\times$ 4週間（導入期） $\rightarrow$ 10 MIU/ m ² / 日 $\times$ 週3日 $\times$ 48週間	合計：126例 PEG-IFN α -2b 群：63例 IFN α -2b 群：63例	有効性 安全性 薬物動態	完了 [資料5.3.5.1.1: C/I98-135]
C/I97-188 (英国、米国)	I	固形がん	非盲検 非無作為化 用量漸増	PEG-IFN α -2b 0.75、1.5、3.0、4.5、 6.0、7.5 μ g/kg/週 $\times$ 12週間	合計：70例	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	完了 [資料5.3.3.2.3: C/I97-188]
C/I97-349 (英国、米国)	I/II	固形がん	非盲検 非無作為化	PEG-IFN α -2b 0.75、1.5、3.0、4.5、 6.0、7.5 μ g/kg/週 $\times$ 40週間	合計：29例	安全性 忍容性 有効性	完了 [資料5.3.3.2.4: C/I97-349]

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた対象集団

安全性評価の主要な試験である EORTC18991試験では、PEG-IFN α -2b 群と観察群との有効性及び安全性の比較検討を目的とし、用法・用量は、導入期として6 μ g/kg/週を8週間、その後3 μ g/kg/週を最長5年間まで継続するスケジュールとした。

EORTC18991試験では、1,256例が登録され、627例がPEG-IFN α -2b群に、629例が観察群に割り付けられた。PEG-IFN α -2b群の627例中607例に、PEG-IFN α -2bが1回以上投与された。

国内第 I 相試験（P370試験）は、米国で承認された用法・用量を用いて日本人悪性黒色腫患者における安全性評価を主目的として実施し、全9例に PEG-IFN α -2b を投与した。このほかの試験の安全性評価に用いた対象集団は[表2.7.4: 1]参照のこと。

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目

2.7.4.1.1.2.1 有害事象及び副作用の収集及び評価

EORTC18991試験では、無作為化から治験薬の最終投与30日後（観察群は260週）までに発現した有害事象を収集した。無作為化から3ヵ月間は PEG-IFN α -2b 群が1、2、4、8週に、観察群は4週に、以降は両群とも3ヵ月～2年間は3ヵ月ごと、2～5年は6ヵ月ごとに有害事象を収集したが、事象の発現日及び転帰日、治験薬との因果関係に関する情報は収集しなかった。各有害事象の発現日を収集しなかったため、治験薬投与期間中に発現した有害事象か、あるいは治験薬の最終投与後30日以内に発現した有害事象かを特定することができなかった。また、有害事象による治療の処置（中止、休薬又は用量変更）を収集しなかったことから、休薬又は用量変更を要した有害事象の評価は実施できなかった。中止を要した有害事象は、中止理由（疾患進行、死亡、有害事象、その他）を用いて、治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象を結びつけて評価した。

国内第 I 相試験を含むその他の試験では、治験薬の初回投与日から最終投与30日後までに発現したすべての有害事象を収集した。有害事象の発現日、終了日、程度、治験薬との因果関係、処置及び転帰を記録した。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された場合を副作用とした。

重症度の評価は、EORTC18991試験では NCI-CTC ver. 2.0、C/I98-135試験、C/I97-188試験及びC/I97-349試験では NCI-CTC ver. 1.0、P04831試験では NCI-CTC ver. 3.0、国内試験の P370試験では NCI-CTC ver. 4.0を用いた。

同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1件と集計し、さらに同一患者で重症度が異なる場合は、最も高い重症度で集計することとした。

EORTC18991試験、P04831試験、C/I98-135試験及び P370試験の重篤な有害事象は、症例報告書（CRF）に従って報告された臨床データベースの情報から要約した。EORTC18991試験では、以下に示す事象を報告対象の重篤な有害事象として定義し、この基準に当てはまる臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象が重篤な有害事象として報告された。

- ・ 死亡
- ・ 死亡につながるおそれのある事象
- ・ 入院又は入院期間の延長が必要とされる事象

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

- ・ 永続的又は顕著な障害／機能不全
- ・ 新たな癌（悪性黒色腫以外）
- ・ 先天奇形あるいは出生異常に至った事象
- ・ 過量投与
- ・ 薬物依存又は薬物中毒
- ・ その他重要な医学的事象

C/I97-188試験及び C/I97-349試験では、有害事象の重篤性に関する情報は CRF に記載されなかったことから、重篤な有害事象については、Drug Safety Surveillance (DSS) データベースから要約した。なお、治験薬の最終投与後30日以降に発現した重篤な有害事象もデータベースに含まれたが、本項には含めていない。ただし、発現日が不明の重篤な有害事象は本項に含めて記載した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値

臨床検査値異常は、基準値の範囲からはずれた場合と定義した。臨床検査値はすべて NCI-CTC に従って評価した。一般に、国内では臨床検査値異常のうち、臨床的に重要な異常と判定された場合、有害事象として報告されるが、海外試験の多くは、臨床検査値異常を有害事象として報告する事象はまれであった。

2.7.4.1.1.2.3 有害事象用語

有害事象は、EORTC18991試験では MedDRA ver. 9.1、P04831試験では MedDRA ver. 15.0を用いてコード化された。一方、旧シェリング・プラウ社が実施した海外試験（C/I98-135試験、C/I97-188試験及び C/I97-349試験）で報告された有害事象は、シェリング・プラウ社でカスタマイズした WHO ART を用いてコード化された。本項では WHO ART 基本語に読み替えられた有害事象は、MedDRA/J ver. 9.1で和訳した。

国内第 I 相試験（P370試験）で報告された有害事象は、MedDRA ver. 16.1を用いてコード化された。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

PEG-IFN α -2b 群に割り付けられた627例の導入期及び維持期の投与状況の要約を[表2.7.4: 2]に示した。627例のうち20例（3%）は PEG-IFN α -2b が投与されなかった。

導入期の Dose Intensity の中央値は6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 、維持期は2.5 $\mu\text{g/kg/週}$ であった。Relative Dose Intensity の中央値は、導入期は6 $\mu\text{g/kg/週}$ を基準として87.5%、維持期は3 $\mu\text{g/kg/週}$ を基準として83.3%であった。維持期において、34%が>90～110%の Relative Dose Intensity を維持し、13%が>70～90%の Relative Dose Intensity を維持した。導入期の総投与量の中央値は、42.0 $\mu\text{g/kg}$ であった。維持期の総投与量の中央値は135.5 $\mu\text{g/kg}$ であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 2 PEG-IFN α-2b の投与量の概要（EORTC18991 試験）

	PEG-IFN α-2b 群 (n=627例)
未投与 (n, %)	20 (3)
データ不備†	1 (<1)
総投与量(μg/kg)	
導入期‡	n=606
平均 (SD)	36.2 (14.2)
中央値	42.0
範囲	6.0 to 78.0
維持期§ (μg/kg)	n=512
平均 (SD)	195.3 (180.4)
中央値	135.5
範囲	1.0 to 753.0
Dose Intensity (μg/kg/週)	
導入期‡	n=606
平均 (SD)	5.1 (1.2)
中央値	6.0
範囲	1.2 to 8.0
維持期§ (μg/kg)	n=512
平均 (SD)	2.3 (0.8)
中央値	2.5
範囲	0.3 to 5.0
Relative Dose Intensity	
導入期‡	n=606
平均 (SD)	75.5 (29.5)
中央値	87.5
範囲	12.5 to 162.5
>0-50% (n, %)	147 (23)
>50-70% (n, %)	90 (14)
>70-90% (n, %)	87 (14)
>90-110% (n, %)	270 (43)
>110% (n, %)	12 (2)
維持期§	n=512
平均 (SD)	75.7 (25.7)
中央値	83.3
範囲	10.0 to 166.7
>0-50% (n, %)	122 (20)
>50-70% (n, %)	91 (15)
>70-90% (n, %)	82 (13)
>90-110% (n, %)	214 (34)
>110% (n, %)	3 (<1)

SD: Standard Deviation (標準偏差)

†: 投与開始日及び投与終了日の日付が重複していたため、患者番号1165のデータは本解析に含めていない。

‡: 導入期本剤投与開始から8週間以内の全ての投与、又は2週間を超えない範囲での休薬後、5 μg/kg 以上の用量でなされた投与。導入期の期間は、導入期の終了日-導入期の開始日+1日で算出した。導入期開始日：投与開始日。導入期終了日：入期投与終了日+6日、維持期投与開始日-1日のどちらか早い方。

§: 維持期の期間は最終投与日-維持期開始日+1日で算出。維持期開始日：導入期終了日+1日。維持期終了日：維持期投与終了日+6日。

||: 導入期は予定投与量6 μg/kg/週に対する比率(%）、維持期は予定投与量3 μg/kg/週に対する比率(%）。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.1.2.5

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

維持期 (1年、2年、3～4年及び5年目) の Dose Intensity 及び Relative Dose Intensity は[表2.7.4: 3] に示した。維持期の1年までの Relative Dose Intensity は、患者の49%で>90～110%であった。Relative Dose Intensity の中央値は、1年目が91.7%、2～5年目は66.7%であった。

導入期及び維持期の休薬期間に関する要約は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表1に添付した。

表 2.7.4: 3 維持期の投与期間別の投与量の概要 (EORTC18991 試験)

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)				
	1年	2年	3年	4年	5年
Dose Intensity ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$) [†]					
	n=512	n=278	n=194	n=105	n=32
平均 (SD)	2.4 (0.8)	2.1 (0.8)	2.1 (0.8)	2.0 (0.8)	2.0 (0.8)
中央値	2.8	2.0	2.0	2.0	2.0
範囲	0.3 - 5.0	0.5 - 3.1	0.7 - 3.0	0.8 - 3.1	0.8 - 3.1
Relative Dose Intensity (%) [‡]					
	n=512	n=278	n=194	n=105	n=32
平均 (SD)	80.5 (25.5)	70.1 (26.8)	68.6 (27.5)	68.3 (27.0)	66.2 (27.2)
中央値	91.7	66.7	66.7	66.7	66.7
範囲	10.0 - 166.7	16.7 - 103.3	23.3 - 100.0	26.7 - 103.3	26.7 - 103.3
0-50% (n, %)	94 (18)	81 (29)	66 (34)	31 (30)	10 (31)
>50-70% (n, %)	72 (14)	63 (23)	45 (23)	32 (31)	11 (34)
>70-90% (n, %)	90 (18)	34 (12)	9 (5)	4 (4)	1 (3)
>90-110% (n, %)	253 (49)	100 (36)	74 (38)	38 (36)	10 (31)
>110% (n, %)	3 (<1)	0	0	0	0

SD: Standard Deviation (標準偏差)

†: 投与期間を1～4年は52週、5年目は44週を用いて算出した。1年未満の場合は、最終投与日までの期間とした。

‡: 予定投与量3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ に対する比率。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.1.2.5

導入期と維持期の PEG-IFN α -2b の投与期間を[表 2.7.4: 4]に要約した。また、PEG-IFN α -2b を投与した患者の投与期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.4: 1]に示した。患者の 75%は、導入期>7～9 週の投与を受けており、投与期間の中央値は 8.0 週間であった。患者の 22% (133/627 例) は導入期の投与期間 8 週よりも短く、>5～7 週間が 8% (48 例)、>3～5 週間が 4% (24 例)、1～3 週間は 10% (61 例) であった。15% (94 例) は維持期に移行しなかった。維持期の投与期間の中央値は 14.9 カ月、投与期間の範囲は 0～58.3 カ月であった。維持期のうち、患者の 31% (194 例) は、24 カ月を超えて PEG-IFN α -2b の投与を受けた。4% (24 例) が>48～58 カ月まで、1% (8 例) が 58 カ月を超えて投与を継続した。時期別の患者数の推移は[資料 5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表 2 に添付した。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 4 PEG-IFN α-2b の投与期間の概要（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)
	PEG-IFN α-2b 群 (n=627)
導入期の投与期間 (週) [†]	
未投与	20 (3)
データ不備 [‡]	1 (<1)
1-3	61 (10)
>3-5	24 (4)
>5-7	48 (8)
>7-9	468 (75)
>9-10	2 (<1)
>10	3 (<1)
導入期で投与した患者数	606
平均 (SD)	7.1 (2.0)
中央値	8.0
範囲	1.0 to 13.3
維持期の投与期間 (月) [§]	
未投与	20 (3)
データ不備 [‡]	1 (<1)
維持期なし	94 (15)
<1	31 (5)
1-<3	52 (8)
3-<6	64 (10)
6-<9	45 (7)
9-<12	42 (7)
>12-24	84 (13)
>24-36	89 (14)
>36-48	73 (12)
>48-58	24 (4)
>58	8 (1)
維持期で投与した患者数	512
平均 (SD)	19.8 (16.6)
中央値	14.9
範囲	0.0 to 58.3

SD: Standard Deviation (標準偏差)

†: 導入期の投与として対象となるのは、本剤投与開始から8週間以内になされた全ての投与、又は2週間を越えない範囲での休薬後、5 µg/kg 以上の用量でなされた投与。導入期の期間は、導入期の終了日-導入期の開始日+1日で算出した。導入期開始日：投与開始日。導入期終了日：導入期投与終了日+6日、維持期投与開始日-1日のどちらか早い方。

‡: 投与開始日及び投与終了日の日付が重複していたため、患者番号1165のデータは本解析に含めていない。

§: 維持期の期間は最終投与日-維持期開始日+1日で算出。維持期開始日：導入期終了日+1日。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.1.2.6

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

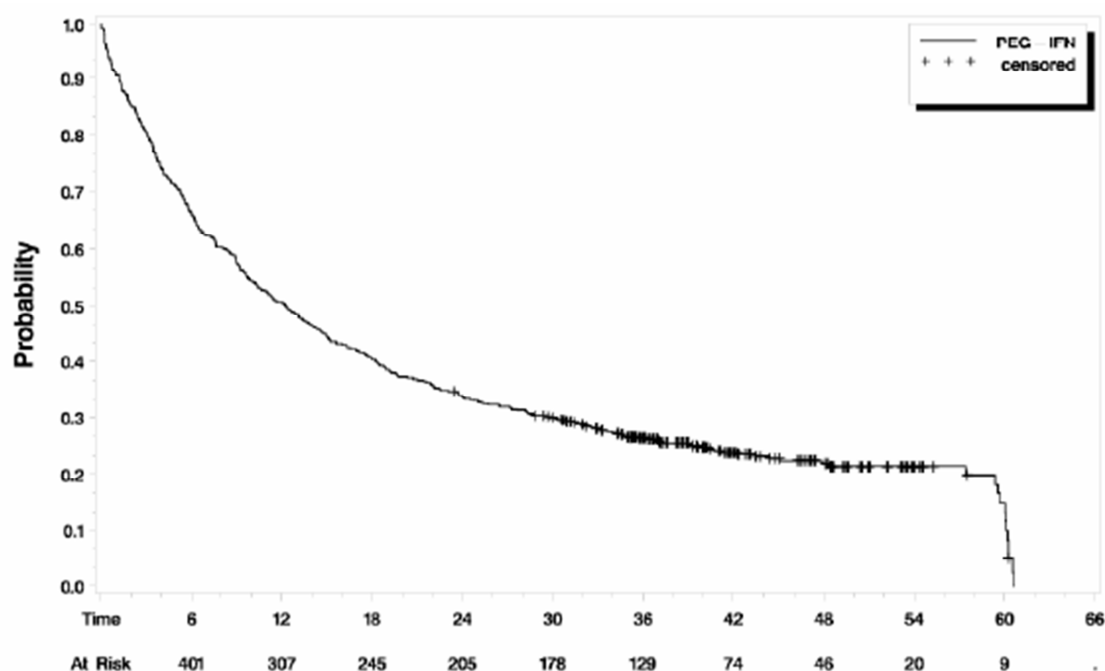


図 2.7.4: 1 投与期間の Kaplan-Meier 曲線 [投与期間（月）]（EORTC18991 試験）

2.7.4.1.2.2 国内第 I 相試験（P370試験）

投与期間別の投与状況を[表2.7.4: 5]及び[表2.7.4: 6]に示す。投与期間は PEG-IFN α -2b の実投与日数を示し、用量変更により複数の用量が投与された患者は Any Dose の行で1回のみ集計した。導入期における PEG-IFN α -2b の平均投与期間は47.4日（範囲：14日から56日）、全投与期間における PEG-IFN α -2b の平均投与期間は154.8日（範囲：14日から280日）であった。

導入期では、すべての患者の治験薬投与遵守率は75%以上であり、遵守状況に問題はなかった。維持期では、患者番号 060011 が食欲減退及び悪心等の有害事象のため治験薬を休薬し、遵守率が75%未満となったが、そのほかの患者の投与状況に問題はなかった。

表 2.7.4: 5 投与期間別症例数（P370 試験、導入期）

投与量 \ 投与期間	≤ 28days	≥ 29days	症例数	投与期間範囲	平均投与期間
Any Dose	1	8	9	14 to 56 days	47.4 days
0 to 100 μ g	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
> 100 to 200 μ g	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
> 200 to 300 μ g	1	1	2	28 to 56 days	42.0 days
> 300 to 400 μ g	2	1	3	14 to 42 days	23.3 days
> 400 μ g	0	5	5	49 to 56 days	54.6 days

投与を受けた患者を、1回あたりの投与量ごとに集計した。投与期間は投与1回あたり7日間として算出した。

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.1.6

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 6 投与期間別症例数（P370 試験、全投与期間）

投与量 \ 投与期間	≤189days	≥190days	症例数	投与期間範囲	平均投与期間
Any Dose	5	4	9	14 to 280 days	154.8 days
0 to 100 µg	1	0	1	49 to 49 days	49.0 days
> 100 to 200 µg	4	1	5	42 to 224 days	105.0 days
> 200 to 300 µg	6	0	6	7 to 175 days	79.3 days
> 300 to 400 µg	3	0	3	14 to 42 days	23.3 days
> 400 µg	5	0	5	49 to 56 days	54.6 days

投与を受けた患者を、1回あたりの投与量ごとに集計した。投与期間は投与1回あたり7日間として算出した。

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.1.6

2.7.4.1.2.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）

C/I98-135試験の中止時まで集積されたデータに基づき投与量及び投与期間を算出した。PEG-IFN α-2b 群の患者63例の投与量及び投与期間の概要を[表2.7.4: 7]に示す。PEG-IFN α-2b 群の患者の約22%が予定された2年間を超えて投与を受けた。PEG-IFN α-2b の投与期間の中央値は11 ヵ月、平均投与量は5.1 µg/kg/週であった。

表 2.7.4: 7 PEG-IFN α-2b の投与量及び投与期間の概要（C/I98-135 試験）

	患者数 (%) PEG-IFN α-2b 群(n=63)
投与期間 (月)	
平均	13
中央値	11
範囲	0-26
0-3	62 (98)
>3-6	53 (84)
>6-9	38 (60)
>9-12	32 (51)
>12-15	30 (48)
>15-18	27 (43)
>18-21	21 (33)
>21-24	15 (24)
>24	14 (22)
平均投与量 (µg/kg/週)	5.1
範囲	2.3-9.0

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.1.2.5、14.1.2.6及び14.1.2.7

2.7.4.1.2.4 海外第Ⅰ相試験（P04831試験）

本試験に組み入れられた全患者32例における薬物動態（PK）最終解析時の治験総括報告書のデータカットオフ時点（■■■年■月■日）のPEG-IFN α-2b の投与量の概要を[表2.7.4: 8]に示す。

各治療期間の PEG-IFN α-2b の総投与量の中央値は、PK 導入期が45.5 µg/kg、PK 維持期が

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

12.0 µg/kg、PK 後維持期が73.5 µg/kg であった。Dose Intensity の中央値は、PK 導入期が5.8 µg/kg/週、PK 維持期が3.0 µg/kg、PK 後維持期が2.9 µg/kg であった。PK 導入期の総投与量の範囲の最高値55.2 µg/kg は、投与時に端数処理された値（投与量の計算値0.26 mL を、施設からの報告時に0.3 mL と報告された）であり、逸脱には該当しない（患者番号1/000010）。患者番号3/000003は、休薬と用量減量により最低値の24 µg/kg となった。

表 2.7.4: 8 PEG-IFN α-2b の投与量の概要（P04831 試験）

PEG-IFN α-2b 投与 (n=32)	
総投与量 (µg/kg)	
PK 導入期	
患者数	n=32
平均 (SD)	41.8 (9.8)
中央値	45.5
範囲	24.0-55.2 [†]
PK 維持期	
患者数	n=29
平均 (SD)	10.8 (3.1)
中央値	12.0
範囲	2.9-13.5
PK 後維持期	
患者数	n=30
平均 (SD)	70.9 (46.0)
中央値	73.5
範囲	8.4-167.5
Dose Intensity (µg/kg/週)	
PK 導入期 [‡]	
患者数	n=32
平均 (SD)	5.4 (1.2)
中央値	5.8
範囲	3.0-6.9
PK 維持期 [§]	
患者数	n=29
平均 (SD)	2.9 (0.5)
中央値	3.0
範囲	1.1-3.4
PK 後維持期	
患者数	n=30
平均 (SD)	2.7 (1.0)
中央値	2.9
範囲	1.1-6.0

SD: Standard Deviation (標準偏差)

[†]: 患者番号1/000010が、導入期の実投与量は約7 µg/kg/週 だが、総投与量の範囲の最高値55.2 µg/kg として集計された。患者番号3/000003が、休薬及び用量減量のため最低値の24 µg/kg として集計された。

[‡]: PK 導入期：導入期の期間は、PK 導入期の終了日-PK 導入期の開始日+1日で算出した。PK 導入期開始日：投与開始日。PK 導入期終了日：PK 導入期投与終了日+6日、PK 維持期投与開始日-1日のどちらか早い方。

[§]: PK 維持期：PK 維持期の期間は、PK 維持期の終了日-PK 維持期の開始日+1日で算出した。PK 維持期開始日：PK 維持期投与開始日。PK 維持期終了日：PK 維持期投与終了日+6日、PK 後維持期投与開始日-1日のどちらか早い方。

^{||}: PK 後維持期：PK 後維持期の期間は、（最終投与日+6日）-PK 後維持期投与開始日+1日。

[資料5.3.3.2.2: P04831_2] 14.1.3.2

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

■■■■年■■月■■日データカットオフ日時点でのPK導入期及びPK維持期の各投与期間の概要を[表 2.7.4: 9]に示す。EORTC18991試験と同じ用法・用量で実施したが、PK導入期の8週では患者の84%が7週を超える投与を受けた。PK導入期の投与期間の中央値は8.0週（範囲：5.0～8.4週）であった。PK維持期の投与期間の中央値は4.0週（範囲：1.0～4.1週）であった。PK後維持期の投与期間の中央値は33.6週（2.1～50.0週）であった。

最終解析時（■■■■年■■月■■日）の各患者の投与状況の一覧は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表3に添付した。

表 2.7.4: 9 PEG-IFN α-2b の投与期間の概要（P04831 試験）

	PEG-IFN α-2b (n=32)
PK 導入期 (週) [†]	
>4-7	4 (13)
>7-8	27 (84)
>8-9	1 (3)
患者数	n=32
平均 (SD)	7.8 (0.7)
中央値	8.0
範囲	5.0-8.4
PK 維持期 (週) [‡]	
PK 維持期に組み入れられなかった患者数	3 (9)
1-2	2 (6)
>3-4	26 (81)
>4-5	1 (3)
患者数	n=29
平均 (SD)	3.8 (0.8)
中央値	4.0
範囲	1.0-4.1
PK 後維持期 (週) [§]	
PK 後維持期に組み入れられなかった患者数	2 (6)
PK 維持期なく PK 後維持期に組み入れた患者数	3 (9)
1-12	10 (31)
>12-24	2 (6)
>24-36	5 (16)
>36-48	12 (38)
>48-52	1 (3)
患者数	n=30
平均 (SD)	26.5 (15.8)
中央値	33.6
範囲	2.1-50.0

SD: Standard Deviation (標準偏差)

†: PK 導入期：導入期の期間は、PK 導入期の終了日-PK 導入期の開始日+1日で算出した。PK 導入期開始日：投与開始日。PK 導入期終了日：PK 導入期投与終了日+6日、PK 維持期投与開始日-1日のどちらか早い方。

‡: PK 維持期：PK 維持期の期間は、PK 維持期の終了日-PK 維持期の開始日+1日で算出した。PK 維持期開始日：PK 維持期投与開始日。PK 維持期終了日：PK 維持期投与終了日+6日、PK 後維持期投与開始日-1日のどちらか早い方。

§: PK 後維持期：PK 後維持期の期間は、（最終投与日+6日）-PK 後維持期投与開始日+1日。

[資料5.3.3.2.2: P04831_2] 14.1.3.1

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1.2.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I /II 相試験（C/I97-349試験）

固形がん患者を対象とした C/I97-188試験において、規定投与量を投与した患者の週別及び投与量群別の分布を[表2.7.4: 10]に示した。投与期間12週間のうち、投与レベル7.5 µg/kg/週を除く各投与群の大多数の患者は、8週まで投与することが可能であった。

表 2.7.4: 10 投与期間及び規定投与量の分布（C/I97-188 試験）

	PEG-IFN α-2b 投与量 (µg/kg/週)					
	0.75 µg/kg/週 (n=3)	1.5 µg/kg/週 (n=3)	3.0 µg/kg/週 (n=4)	4.5 µg/kg/週 (n=6)	6.0 µg/kg/週 (n=29)	7.5 µg/kg/週 (n=25)
週数	規定投与量を投与した患者数					
1	3	3	4	6	28	24
2	3	3	4	6	27	17
3	3	3	4	5	25	15
4	3	3	4	4	25	14
5	3	3	3	4	24	12
6	3	3	3	4	23	12
7	1	3	3	4	21	12
8	1	2	3	4	21	10
9	1	2	2	2	11	6
10	1	2	2	2	11	7
11	1	2	2	2	10	6
12	1	2	2	2	10	6

[資料5.3.3.2.3: C/I97-188] 14.1.2.2

C/I97-188試験の継続試験である C/I97-349試験の投与状況の概要を[表2.7.4: 11]に示した。投与期間40週を100%とした場合、継続試験に組み入れられた患者の34%（10/29例）は、治験実施計画書で規定した投与期間の75%の投与を受けた。0.75～4.5 µg/kg/週の投与範囲において、総投与量の中央値は治験実施計画書で規定された投与量に非常に近かった。6.0 µg/kg/週群の総投与量の中央値は5.61 µg/kg/週であり、7.5 µg/kg/週群で6.38 µg/kg/週であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 11 PEG-IFN α -2b の投与量の概要（C/I97-349 試験）

	PEG-IFN α -2b 投与量 ($\mu\text{g/kg/週}$)					
	0.75 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=1)	1.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	3.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=11 [‡])	7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=11)
規定投与量に対する割合(%) [†]						
$\geq 100^{\S}$	0	1	1	1	4	0
75-<100	0	0	0	0	2	1
50-<75	0	1	0	0	0	2
25-<50	1	0	0	0	3	4
<25	0	0	1	1	1	4
総投与量 ($\mu\text{g/kg/週}$)						
中央値	0.77	1.49	3.00	4.55	5.61	6.38
範囲	0.77-0.77	1.47-1.52	2.96-3.04	4.52-4.58	4.49-5.97	4.37-7.60

†: 総投与期間を40週とした時の割合

‡: 患者番号 C97349-02/039は、継続試験に組み入れ後急速に疾患進行がみられたことから、継続試験での治験薬投与は未実施であり、本集計に含めていない。

§: 少なくとも Stable Disease 以上の抗腫瘍効果がみられた5名の患者に対して、治験担当医師の判断で40週を超えて治験薬の投与を実施した。(患者番号 C97349-03/018 [6.0 $\mu\text{g/kg/週}$; 9週で4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ に減量; 42週間投与]、C97349-03/013 [4.5 $\mu\text{g/kg/週}$; 45週間投与]、C97349-02/052 [6.0 $\mu\text{g/kg/週}$; 60週間投与]、C97349-02/041 [6.0 $\mu\text{g/kg/週}$; 65週間投与]、C97349-02/006 [1.5 $\mu\text{g/kg/週}$; 109週間投与])

[資料5.3.3.2.4: C/I97-349] 14.3.1.1、14.3.1.3及び16.2.5.1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

悪性黒色腫患者を対象とした EORTC18991試験のベースライン時の人口統計学的特性を[表 2.7.4: 12]に示す。年齢の中央値は PEG-IFN α -2b 群、観察群ともに50.0歳、患者の約10%は65歳以上であった。また、58%は男性であった。ベースライン時の ECOG PS は PEG-IFN α -2b 群、観察群ともに16%（各群98例）が1であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 12 人口統計学的特性の要約（EORTC18991 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	全体 (n=1256)
性別 (n, %)			
男性	365 (58)	366 (58)	731 (58)
女性	262 (42)	263 (42)	525 (42)
年齢 (歳)			
平均 (SD)	48.8 (11.9)	48.8 (12.8)	48.8 (12.4)
中央値	50.0	50.0	50.0
範囲	19～70	18～70	18～70
年齢 (n, %)			
18 - < 50 歳	311 (50)	311 (49)	622 (50)
50 - < 65 歳	252 (40)	238 (38)	490 (39)
≥ 65 歳	64 (10)	80 (13)	144 (11)
体重 (kg)			
平均 (SD)	77.07 (14.95)	77.09 (15.04)	77.08 (14.99)
中央値	76.00	77.00	77.00
範囲	42.0～150.0	40.0～130.0	40.0～150.0
欠測	2	22	24
ECOG PS (n, %)			
0	529 (84)	531 (84)	1060 (84)
1	98 (16)	98 (16)	196 (16)

SD: Standard Deviation (標準偏差)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.1.1及び4.3.1.3.1

2.7.4.1.3.2 国内第 I 相試験（P370試験）

患者背景の集計結果を[表2.7.4: 13]に示す。本治験に組み入れられた患者の年齢は24～61歳で、性別は、男性5例、女性4例であった。いずれも悪性黒色腫の患者で、American Joint Committee on Cancer（AJCC）分類（2009年）は Stage II が3例、Stage III が 6例であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 13 人口統計学的特性の要約（P370 試験）

	患者数	
	n	(%)
組入れ患者数	9	
性別		
男性	5	(55.6)
女性	4	(44.4)
年齢（歳）		
< 65 歳	9	(100.0)
平均 (SD)	43.3 (13.7)	
中央値	46.0	
範囲	24 to 61	
体重 (kg)		
平均 (SD)	69.5 (13.0)	
中央値	72.5	
範囲	46.6 to 87.9	
ECOG PS		
0	8	(88.9)
1	1	(11.1)
登録時の Stage		
IIB	2	(22.2)
IIC	1	(11.1)
IIIA	2	(22.2)
IIIB	4	(44.4)

SD: Standard Deviation (標準偏差)

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.1.1

2.7.4.1.3.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）

人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性を[表2.7.4: 14]に示す。PEG-IFN α -2b 群の患者の年齢の中央値は49.0歳であり、62%は男性で、98%は白人であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは91%が0であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 14 人口統計学的特性の要約（C/I98-135 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)
性別 (n, %)	
男性	39 (61.9)
女性	24 (38.1)
年齢 (歳)	
平均 (SD)	48.1
中央値	49.0
範囲	21～75
体重 (kg)	
平均 (SD)	75.0
中央値	75.0
範囲	43.0～108.2
ECOG PS (n, %)	
0	57 (90.5)
1	5 (7.9)
不明	1 (1.6)

SD: Standard Deviation (標準偏差)

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.1.1

2.7.4.1.3.4 海外第 I 相試験（P04831試験）

人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性を[表2.7.4: 15]に示す。試験に組み入れた患者の年齢の中央値は50.0歳であり、69%は男性で、9%が65歳以上であった。AJCC 分類は、Stage IIB が6%、Stage IIIA が16%、Stage IIIB が59%、及び Stage IIIC が19%であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 15 人口統計学的特性の要約（P04831 試験）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b (n=32) [†]
性別 (n, %)	
男性	22 (69)
女性	10 (31)
年齢 (歳)	
平均 (SD)	49.1 (12.8)
中央値	50.0
範囲	20-77
年齢 (n, %)	
18 to < 65 歳	29 (91)
≥ 65 歳	3 (9)
体重 (kg)	
平均 (SD)	84.17 (20.74)
中央値	82.00
範囲	46.0-137.0
欠測	1
ベースライン時の Stage (n, %)	
II B	2 (6)
III A	5 (16)
III B	19 (59)
III C	6 (19)

SD: Standard Deviation (標準偏差)

†: 年 月 日データカットオフ日時点でのデータに基づいて集計した。

[資料5.3.3.2.2: P04831_2] 14.1.1

2.7.4.1.3.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I / II 相試験（C/I97-349試験）

固形がん患者を対象とした C/I97-188試験及び C/I97-349試験のベースライン人口統計学的特性及びその他の疾患特性を[表2.7.4: 16]に示す。患者の年齢の中央値は C/I97-188試験では57.5歳、継続試験の C/I97-349試験では56.0歳であった。それぞれ患者の65%～75%は男性、98～100%は白人であった。ベースライン時での ECOG PS は、C/I97-188試験では48%（34/70例）が0、50%（35/70例）が1であったが、C/I97-349試験では、10%（3/29例）が0、86%（25/29例）が1であった。C/I97-188試験の81%（57/70例）は腎細胞癌患者であった。患者全員が転移病巣を有し、65%は肺転移を有した。

表 2.7.4: 16 人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性

(C/I97-188 試験及び C/I97-349 試験)

	C/I97-188試験 (n=70)	C/I97-349試験 (n=29)
性別 (n, % [†])		
男性	46 (65)	22 (75)
女性	24 (34)	7 (24)
年齢 (年)		
中央値	57.5	56.0
範囲	33-77	37-78
体重 (kg)		
中央値	81.5	78.0
範囲	49-151	56-111
ECOG PS (n, % [†])		
0	34 (48)	3 (10)
1	35 (50)	25 (86)
2	0	1 (3)
不明	1	0
原疾患 [‡] (n, % [†])		
腎細胞癌	57 (81)	N/A
悪性黒色腫	6 (9)	N/A
胃癌	2 (3)	N/A
副腎癌	1 (1)	N/A
膀胱癌	1 (1)	N/A
筋上皮腫	1 (1)	N/A
舌癌	1 (1)	N/A
甲状腺／副腎	1 (1)	N/A

†: 端数処理のため、%の合計は100にならない

‡: C/I97-349試験は C/I97-188試験の継続試験であり、継続試験に移行した患者集団のベースライン時の疾患特性の情報は要約しない

[資料5.3.3.2.3: C/I97-188] 14.1.1及び[資料5.3.3.2.4: C/I97-349] 14.1.4

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

2.7.4.2.1.1.1.1 有害事象の要約

試験期間中に報告された有害事象の概要を[表2.7.4: 17]に示す。試験に組み入れられた1256例（PEG-IFN α -2b 群627例、観察群629例）のうち、有害事象はPEG-IFN α -2b 群で97%（608/627例）、観察群で79%（495/629例）に発現した。このうち、Grade 3の有害事象はPEG-IFN α -2b 群で38%（236例）、観察群で9%（57例）に報告され、観察群に比べ、PEG-IFN α -2b 群で高かった。Grade 4

の有害事象は、PEG-IFN α -2b 群及び観察群で同程度であった。

重篤な有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で31%（192例）、観察群で13%（82例）に発現した。PEG-IFN α -2b 群の29%（181例）が有害事象により試験を中止した。試験中及び試験中止後30日以内の死亡は PEG-IFN α -2b 群で9例（1%）、観察群で17例（3%）であった。

表 2.7.4: 17 有害事象の概要（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)
すべての有害事象	608 (97)	495 (79)
Grade 3	236 (38)	57 (9)
Grade 4	67 (11)	46 (7)
すべての重篤な有害事象	192 (31)	82 (13)
Grade 3又は4	173 (28)	71 (11)
有害事象による試験中止例	181 (29)	1 (<1)
試験中及び試験中止後30日以内の死亡	9 (1)	17 (3)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.1、4.3.3.2.2.1、4.3.3.2.3.1、4.3.3.2.1.4及び4.3.3.1.10

2.7.4.2.1.1.1.2 個々の有害事象

試験期間中に報告された有害事象のうち、PEG-IFN α -2b 群又は観察群のいずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象を[表2.7.4: 18]に示す。すべての有害事象は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表4に添付した。

発現率が50%以上にみられた有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で疲労、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、発熱、頭痛、食欲不振、筋痛、悪心、悪寒、注射部位反応及びうつ病であった。観察群で50%以上にみられた有害事象はなかった。大多数の有害事象は観察群よりも PEG-IFN α -2b 群で多く報告された。一方、血中ビリルビン増加（PEG-IFN α -2b 群13%、観察群15%）及び血中クレアチニン増加（PEG-IFN α -2b 群7%、観察群9%）は、PEG-IFN α -2b 群よりも観察群で発現率が高かった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 18 有害事象の発現例数（発現率 5%以上）（EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、PT	患者数 (%)		
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1256)
有害事象発現患者数	608 (97)	495 (79)	1103 (88)
疲労	575 (92)	253 (40)	828 (66)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	468 (75)	154 (24)	622 (50)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	468 (75)	154 (24)	622 (50)
筋痛	407 (65)	140 (22)	547 (44)
頭痛	427 (68)	119 (19)	546 (43)
うつ病	359 (57)	153 (24)	512 (41)
発熱	454 (72)	53 (8)	507 (40)
食欲不振	417 (67)	83 (13)	500 (40)
悪心	392 (63)	68 (11)	460 (37)
関節痛	306 (49)	128 (20)	434 (35)
悪寒	375 (60)	38 (6)	413 (33)
注射部位反応	374 (60)	0	373 (30)
浮動性めまい	215 (34)	64 (10)	279 (22)
下痢	217 (35)	45 (7)	262 (21)
剥脱性発疹	215 (34)	26 (4)	241 (19)
味覚異常	232 (37)	8 (1)	240 (19)
脱毛症	207 (33)	5 (1)	212 (17)
錯感覚	121 (19)	85 (14)	206 (16)
血中アルカリホスファターゼ増加	136 (22)	61 (10)	197 (16)
嘔吐	155 (25)	23 (4)	178 (14)
血中ビリルビン増加	82 (13)	93 (15)	175 (14)
嗅神経障害	139 (22)	6 (1)	145 (12)
血中クレアチニン増加	43 (7)	55 (9)	98 (8)
尿中蛋白陽性	39 (6)	20 (3)	59 (5)
体重減少	53 (8)	4 (1)	57 (5)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	45 (7)	5 (1)	50 (4)
呼吸困難	31 (5)	10 (2)	41 (3)

PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.1.1

試験期間中に発現した有害事象及び Grade 3又は4の有害事象（5%以上）を[表2.7.4: 19]に示す。各有害事象の各 Grade 別の発現率は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表5に添付した。Grade 3又は4の有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で48%（303例）、観察群で16%（103例）に認められた。5%

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

以上に発現した Grade 3又は4の有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で疲労が15%（97例）、ALT 増加、及び AST 増加が各10%（63例）、うつ病が6%（39例）であった。観察群ではいずれも1%以下であった。

Grade 4の事象の発現率は両群で同程度であり、PEG-IFN α -2b 群で11%（67例）、観察群で7%（46例）であった。また、Grade 4の個々の事象の発現率は1%以下であった[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表5。

表 2.7.4: 19 Grade 別の全有害事象の要約（発現率 5%以上、EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数(%)			
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
有害事象発現患者数	608 (97)	303 (48)	495 (79)	103 (16)
胃腸障害				
下痢	217 (35)	9 (1)	45 (7)	0
悪心	392 (63)	18 (3)	68 (11)	1 (<1)
嘔吐	155 (25)	5 (1)	23 (4)	0
全身障害および投与局所様態				
悪寒	375 (60)	9 (1)	38 (6)	0
疲労	575 (92)	97 (15)	253 (40)	7 (1)
注射部位反応	374 (60)	10 (2)	0	0
発熱	454 (72)	24 (4)	53 (8)	0
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	468 (75)	63 (10)	154 (24)	6 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	468 (75)	63 (10)	154 (24)	6 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	136 (22)	0	61 (10)	2 (<1)
血中ビリルビン増加	82 (13)	4 (1)	93 (15)	3 (<1)
血中クレアチニン増加	43 (7)	0	55 (9)	0
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	45 (7)	24 (4)	5 (1)	1 (<1)
尿中蛋白陽性	39 (6)	0	20 (3)	0
体重減少	53 (8)	1 (<1)	4 (1)	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	417 (67)	20 (3)	83 (13)	0

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 19 Grade 別の全有害事象の要約（発現率 5%以上、EORTC18991 試験）（続き）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数(%)			
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	306 (49)	18 (3)	128 (20)	3 (<1)
筋痛	407 (65)	23 (4)	140 (22)	3 (<1)
神経系障害				
浮動性めまい	215 (34)	13 (2)	64 (10)	1 (<1)
味覚異常	232 (37)	0	8 (1)	0
頭痛	427 (68)	24 (4)	119 (19)	4 (1)
嗅神経障害	139 (22)	0	6 (1)	0
錯感覚	121 (19)	1 (<1)	85 (14)	1 (<1)
精神障害				
うつ病	359 (57)	39 (6)	153 (24)	3 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	31 (5)	6 (1)	10 (2)	4 (1)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	207 (33)	0	5 (1)	0
剥脱性発疹	215 (34)	8 (1)	26 (4)	0

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.1.1

PEG-IFN α -2b 群の5%以上で発現した有害事象又は Grade 3又は4の有害事象の治療期別（導入期／維持期）の発現率を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表6に添付した。導入期及び維持期のいずれの時期でも大多数の患者で有害事象が発現した。導入期に発現した有害事象は、いずれも PEG-IFN α -2b の投与により発現が予想される事象であった。導入期と維持期において発現率の高い Grade 3又は4の有害事象は、疲労（12%及び11%）及び ALT 増加及び AST 増加（それぞれ8%、9%）が含まれた。Grade 3又は4のうつ病の発現率は、導入期で3%、維持期で6%であった。

有害事象発現までの期間をさらに評価するため、PEG-IFN α -2b を投与した患者の5%以上で発現した有害事象の投与期間別の発現率を[表2.7.4: 20]に示す。投与期間別のすべての有害事象及び Grade 3又は4の有害事象を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表7に添付した。投与開始から2ヵ月間は、PEG-IFN α -2b 群の導入期（6.0 μ g/kg/週）に相当し、維持期（3.0 μ g/kg/週）に比べて高い用量を投与した。このため、導入期に相当する2ヵ月までの有害事象の発現率は最も高く96%であり、投与後>2ヵ月～1年で84%、>1年～2年で82%、2年目以降で79%であるが、投与期間が長くなると毒性や治療拒否による中止例が増え、治療を継続する患者数が減ることで有害事象1件の発現

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

率が相対的に高くなることに留意が必要である。

表 2.7.4: 20 投与期間別の PEG-IFN α -2b 群に発現した有害事象
(発現率 5%以上、EORTC18991 試験)

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b ≤ 2 Months [†] (n=627)	PEG-IFN α -2b >2 Months to 1 Year (n=534)	PEG-IFN α -2b >1 Year to 2 Years (n=311)	PEG-IFN α -2b >2 Years (n=208)
有害事象発現患者数 (%)	604 (96)	450 (84)	254 (82)	164 (79)
胃腸障害				
下痢	155 (25)	69 (13)	39 (13)	21 (10)
悪心	342 (55)	103 (19)	52 (17)	26 (13)
嘔吐	115 (18)	35 (7)	17 (5)	12 (6)
全身障害および投与局所様態				
悪寒	314 (50)	93 (17)	54 (17)	26 (13)
疲労	541 (86)	291 (54)	158 (51)	77 (37)
注射部位反応	282 (45)	162 (30)	85 (27)	46 (22)
発熱	404 (64)	125 (23)	65 (21)	38 (18)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	417 (67)	199 (37)	99 (32)	59 (28)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	417 (67)	199 (37)	99 (32)	59 (28)
血中アルカリホスファターゼ増加	92 (15)	48 (9)	12 (4)	16 (8)
血中ビリルビン増加	56 (9)	29 (5)	19 (6)	10 (5)
血中クレアチニン	23 (4)	14 (3)	12 (4)	8 (4)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	29 (5)	26 (5)	9 (3)	6 (3)
尿中蛋白陽性	19 (3)	9 (2)	11 (4)	6 (3)
体重減少	26 (4)	23 (4)	13 (4)	1 (<1)
代謝および栄養障害				
食欲不振	350 (56)	149 (28)	51 (16)	24 (12)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	219 (35)	119 (22)	76 (24)	34 (16)
筋痛	330 (53)	157 (29)	89 (29)	48 (23)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 20 投与期間別の PEG-IFN α -2b 群に発現した有害事象
(発現率 5%以上、EORTC18991 試験) (続き)

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b ≤ 2 Months [†] (n=627)	PEG-IFN α -2b >2 Months to 1 Year (n=534)	PEG-IFN α -2b >1 Year to 2 Years (n=311)	PEG-IFN α -2b >2 Years (n=208)
神経系障害				
浮動性めまい	132 (21)	88 (16)	40 (13)	22 (11)
味覚異常	182 (29)	79 (15)	30 (10)	14 (7)
頭痛	330 (53)	167 (31)	82 (26)	54 (26)
嗅神経障害	92 (15)	52 (10)	22 (7)	8 (4)
錯感覚	54 (9)	58 (11)	21 (7)	13 (6)
精神障害				
うつ病	252 (40)	168 (31)	78 (25)	44 (21)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	76 (12)	147 (28)	39 (13)	20 (10)
剥脱性発疹	114 (18)	98 (18)	43 (14)	27 (13)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

各有害事象は、有害事象の発現日が該当する投与期間に集計した。

[†]: 無作為化前に報告された有害事象は含まない。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.5

2.7.4.2.1.1.2 国内第 I 相試験 (P370)

2.7.4.2.1.1.2.1 有害事象の要約

全治療期間及び導入期の有害事象の要約を[表2.7.4: 21]、[表2.7.4: 22]に示す。全治療期間で、9 例全例に有害事象及び副作用が発現したが、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象により治験を中止した患者は、4例（導入期2例、維持期2例）であった。また、死亡例はみられなかった（データカットオフ日時点）。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 21 全治療期間における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370 試験）

	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
組入れ患者数	9	
有害事象発現患者数	9	(100.0)
有害事象発現なし	0	(0.0)
副作用発現患者数	9	(100.0)
重篤な有害事象発現患者数	0	(0.0)
重篤な副作用発現患者数	0	(0.0)
死亡例	0	(0.0)
有害事象による中止患者数	4	(44.4)
副作用による中止患者数	4	(44.4)
重篤な有害事象による中止患者数	0	(0.0)
重篤な副作用による中止患者数	0	(0.0)

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.3.1.2

表 2.7.4: 22 導入期における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370 試験）

	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
組入れ患者数	9	
有害事象発現患者数	9	(100.0)
有害事象発現なし	0	(0.0)
副作用発現患者数	9	(100.0)
重篤な有害事象発現患者数	0	(0.0)
重篤な副作用発現患者数	0	(0.0)
死亡例	0	(0.0)
有害事象による中止患者数	2	(22.2)
副作用による中止患者数	2	(22.2)
重篤な有害事象による中止患者数	0	(0.0)
重篤な副作用による中止患者数	0	(0.0)

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.3.1.2

2.7.4.2.1.1.2.2 個々の有害事象

試験期間中に発現したすべての有害事象を[表2.7.4: 23]に示す。全治療期間において、高頻度（50%以上）に発現した有害事象は、発熱、好中球数減少、白血球数減少が各9例、関節痛、ALT 増加、AST 増加が各8例、悪心、悪寒、注射部位反応、倦怠感が各6例、筋肉痛、頭痛、血小板数減少、体重減少が各5例であった。精神障害として、不眠症が2例に認められたがいずれも軽症（Grade 1）であった。その他うつ病及びその他の精神障害の徴候／症状は認められなかった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 23 全治療期間におけるすべての有害事象（安全性解析対象例、P370 試験）

MedDRA ver. 16.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
組入れ患者数	9	
有害事象の発現患者数	9	(100.0)
有害事象の発現なし	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(22.2)
貧血	2	(22.2)
耳および迷路障害	1	(11.1)
耳鳴	1	(11.1)
頭位性回転性めまい	1	(11.1)
眼障害	6	(66.7)
結膜炎	2	(22.2)
眼痛	1	(11.1)
羞明	1	(11.1)
点状角膜炎	2	(22.2)
網膜症	2	(22.2)
硝子体浮遊物	1	(11.1)
胃腸障害	7	(77.8)
上腹部痛	1	(11.1)
アフタ性口内炎	1	(11.1)
便秘	2	(22.2)
下痢	2	(22.2)
消化不良	1	(11.1)
悪心	6	(66.7)
歯周病	1	(11.1)
口内炎	3	(33.3)
嘔吐	1	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(100.0)
悪寒	6	(66.7)
疲労	4	(44.4)
注射部位紅斑	2	(22.2)
注射部位漏出	1	(11.1)
注射部位そう痒感	2	(22.2)
注射部位反応	6	(66.7)
倦怠感	6	(66.7)
末梢性浮腫	1	(11.1)
発熱	9	(100.0)
感染症および寄生虫症	4	(44.4)
アデノイド咽頭炎	1	(11.1)
膀胱炎	1	(11.1)
細菌性胃腸炎	1	(11.1)
歯肉炎	1	(11.1)
歯冠周囲炎	1	(11.1)
上気道感染	3	(33.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(33.3)
偶発的過量投与	1	(11.1)
裂傷	1	(11.1)
処置による疼痛	1	(11.1)
臨床検査	9	(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(88.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(88.9)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 23 全治療期間におけるすべての有害事象（安全性解析対象例、P370 試験）（続き）

MedDRA ver. 16.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
臨床検査	9	(100.0)
リンパ球数減少	2	(22.2)
好中球数減少	9	(100.0)
血小板数減少	5	(55.6)
体重減少	5	(55.6)
白血球数減少	9	(100.0)
代謝および栄養障害	7	(77.8)
食欲減退	4	(44.4)
耐糖能障害	1	(11.1)
高血糖	2	(22.2)
高トリグリセリド血症	4	(44.4)
低アルブミン血症	1	(11.1)
低カルシウム血症	2	(22.2)
筋骨格系および結合組織障害	8	(88.9)
関節痛	8	(88.9)
筋肉痛	5	(55.6)
神経系障害	6	(66.7)
浮動性めまい	2	(22.2)
味覚異常	1	(11.1)
頭痛	5	(55.6)
精神障害	2	(22.2)
不眠症	2	(22.2)
生殖系および乳房障害	1	(11.1)
月経困難症	1	(11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(44.4)
咳嗽	2	(22.2)
鼻出血	1	(11.1)
口腔咽頭痛	2	(22.2)
咽頭の炎症	1	(11.1)
皮膚および皮下組織障害	8	(88.9)
脱毛症	3	(33.3)
薬疹	1	(11.1)
皮膚乾燥	1	(11.1)
そう痒症	1	(11.1)
発疹	1	(11.1)
斑状丘疹状皮疹	2	(22.2)
脂漏性皮膚炎	1	(11.1)
蕁麻疹	1	(11.1)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料 5.3.3.2.1: P370] 14.3.1.3

試験期間中に報告された Grade 3以上の有害事象を[表2.7.4: 24]に示す。9例中8例に Grade 3以上の有害事象が発現した。Grade 3の有害事象は、好中球数減少が7例、ALT 増加、AST 増加、白血球数減少及び高トリグリセリド血症が各2例、疲労が1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 4以上の有害事象はみられなかった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 24 全治療期間における Grade 3 以上のすべての有害事象
(安全性解析対象例、P370 試験)

MedDRA ver. 16.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
組入れ患者数	9	
有害事象の発現患者数	8	(88.9)
Grade 3	8	(88.9)
有害事象の発現なし	1	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(11.1)
Grade 3	1	(11.1)
疲労	1	(11.1)
Grade 3	1	(11.1)
臨床検査	8	(88.9)
Grade 3	8	(88.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)
Grade 3	2	(22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)
Grade 3	2	(22.2)
好中球数減少	7	(77.8)
Grade 3	7	(77.8)
白血球数減少	2	(22.2)
Grade 3	2	(22.2)
代謝および栄養障害	2	(22.2)
Grade 3	2	(22.2)
高トリグリセリド血症	2	(22.2)
Grade 3	2	(22.2)
Grades are based on CTCAE Ver. 4.0.		

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.3.1.7

全治療期間に発現した副作用を[表2.7.4: 25]に示す。9例全例に副作用が発現した。50%以上の患者に発現した副作用は、発熱、好中球数減少及び白血球数減少が各9例、関節痛、ALT 増加及び AST 増加が各8例、倦怠感及び悪寒が各6例、筋肉痛、血小板数減少及び体重減少が各5例であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 25 全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（安全性解析対象例、P370 試験）

MedDRA ver. 16.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
組入れ患者数	9	
副作用の発現患者数	9	(100.0)
副作用の発現なし	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(22.2)
貧血	2	(22.2)
眼障害	4	(44.4)
結膜炎	1	(11.1)
眼痛	1	(11.1)
羞明	1	(11.1)
網膜症	2	(22.2)
胃腸障害	6	(66.7)
アフタ性口内炎	1	(11.1)
便秘	2	(22.2)
下痢	1	(11.1)
消化不良	1	(11.1)
悪心	3	(33.3)
口内炎	2	(22.2)
嘔吐	1	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(100.0)
悪寒	6	(66.7)
疲労	4	(44.4)
注射部位紅斑	2	(22.2)
注射部位そう痒感	2	(22.2)
注射部位反応	4	(44.4)
倦怠感	6	(66.7)
発熱	9	(100.0)
感染症および寄生虫症	1	(11.1)
アデノイド咽頭炎	1	(11.1)
歯肉炎	1	(11.1)
歯冠周囲炎	1	(11.1)
臨床検査	9	(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(88.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(88.9)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)
リンパ球数減少	2	(22.2)
好中球数減少	9	(100.0)
血小板数減少	5	(55.6)
体重減少	5	(55.6)
白血球数減少	9	(100.0)
代謝および栄養障害	6	(66.7)
食欲減退	4	(44.4)
高血糖	1	(11.1)
高トリグリセリド血症	4	(44.4)
低アルブミン血症	1	(11.1)
低カルシウム血症	2	(22.2)
筋骨格系および結合組織障害	8	(88.9)
関節痛	8	(88.9)
筋肉痛	5	(55.6)
神経系障害	5	(55.6)
浮動性めまい	1	(11.1)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 25 全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（安全性解析対象例、P370 試験）
（続き）

MedDRA ver. 16.1、SOC/PT	PEG-IFN α -2b	
	n	(%)
神経系障害	5	(55.6)
味覚異常	1	(11.1)
頭痛	4	(44.4)
精神障害	1	(11.1)
不眠症	1	(11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(33.3)
咳嗽	1	(11.1)
鼻出血	1	(11.1)
口腔咽頭痛	2	(22.2)
咽頭の炎症	1	(11.1)
皮膚および皮下組織障害	6	(66.7)
脱毛症	3	(33.3)
皮膚乾燥	1	(11.1)
そう痒症	1	(11.1)
発疹	1	(11.1)
脂漏性皮膚炎	1	(11.1)
蕁麻疹	1	(11.1)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.3.1.4

Grade 3以上の有害事象が発現した患者を対象として、該当する有害事象が発現するまでの期間を[表2.7.4: 26]に示した。Grade 3以上の有害事象を発現した患者は8例であり、Grade 3又は4の有害事象及び副作用が最初に発現するまでの期間の中央値は8.0日（範囲：5～21日）であった。

表 2.7.4: 26 Grade 3以上の有害事象が発現するまでの期間（P370 試験）

	PEG-IFN α -2b 患者数 (%)
患者数	9
Grade 3以上の有害事象発現患者数	8 (88.9%)
Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間（日）	
平均 (SD)	9.3 (4.9)
中央値	8.0
範囲	5 to 21

SD: Standard Deviation (標準偏差)

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.3.1.6

2.7.4.2.1.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）

2.7.4.2.1.1.3.1 有害事象の要約

本試験期間中に報告された有害事象を[表2.7.4: 27]に要約する。PEG-IFN α -2b 群の患者63例のうち62例（98%）に有害事象が認められた。Grade 別の内訳では、Grade 3の有害事象を発現した患

2.7.4 臨床的安全性

者は31例（49%）、Grade 4の有害事象は4例（6%）であった。DSS のデータベースに基づき集計した重篤な有害事象の報告件数は45件（71%）であった。治験中止に至った有害事象は17例（27%）であった。試験期間中又は治験中止後30日以内の死亡は1例報告された[2.7.4.2.1.2.3項]。

表 2.7.4: 27 有害事象の要約（C/I98-135 試験）

	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)	IFN α -2b 群 (n=63)
すべての有害事象	62 (98)	62 (98)
Grade 3	31 (49)	35 (56)
Grade 4	4 (6)	3 (5)
すべての重篤な有害事象†	45 (71)	34 (54)
治験中止に至った有害事象	17 (27)	13 (21)
治験薬中止後30日以内の死亡	1	0

†: 重篤な有害事象は、報告された事象の件数であり、発現した患者数ではない。複数の重篤な有害事象を発現している患者も含まれる。この表で提示する他の集計は、すべて報告された患者数の発現率である。

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.3.1.3、14.3.2.2.1、14.3.2.3.1及び14.3.2.1

2.7.4.2.1.1.3.2 個々の有害事象

試験期間中に PEG-IFN α -2b 群63例に発現した有害事象（5%以上）を[表2.7.4: 28]に示す。試験期間中に報告されたすべての有害事象は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表8に添付した。発現率30%以上にみられた有害事象は、インフルエンザ様症候群に関連する事象（発熱、頭痛、疲労、筋痛、及び悪寒）、胃腸障害に関連する有害事象（食欲不振、下痢、悪心、及び嘔吐）、このほか、無力症、背部痛、うつ病が含まれた。

多くの有害事象は Grade 1又は2であった。PEG-IFN α -2b 群の約半数が Grade 3の有害事象を少なくとも1件発現した（49%、31例）。発現率の高かった Grade 3の有害事象（5%以上）は、頭痛、疲労、発熱、無力症、注射部位壊死、嘔吐、肝酵素上昇、血小板減少症、及び白血球減少症であった。Grade 4の有害事象を1件以上発現した患者は4例（6%）で、発熱、新生物 NOS（not otherwise specified）各1例、顆粒球減少症及びリンパ球増加症1例、並びに治験薬誤投与によるうつ病及び自殺念慮1例が報告された。

試験期間中に報告されたすべての副作用は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表9に添付した。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 28 全有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約
(PEG-IFN α-2b 群のみ、5%以上) (C/I98-135 試験)

WHO ART	患者数 (%) PEG-IFN α-2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
有害事象発現患者数 (%)	62 (98)	31 (49)	4 (6)
投与部位障害	22 (35)	3 (5)	0
注射部位壊死	3 (5)	3 (5)	0
注射部位疼痛	4 (6)	0	0
注射部位反応	18 (29)	0	0
自律神経系障害	20 (32)	0	0
低血圧	4 (6)	0	0
勃起不全	3 (8)	0	0
口内乾燥	10 (16)	0	0
多汗症	5 (8)	0	0
全身障害	59 (94)	16 (25)	2 (3)
無力症	21 (33)	3 (5)	0
背部痛	20 (32)	1 (2)	0
胸痛	5 (8)	0	0
紅斑	4 (6)	1 (2)	0
疲労	29 (46)	4 (6)	0
発熱	47 (75)	4 (6)	1 (2)
頭痛	39 (62)	5 (8)	0
インフルエンザ様症候群	15 (24)	0	0
倦怠感	6 (10)	1 (2)	0
新生物 NOS	4 (6)	1 (2)	1 (2)
疼痛	11 (17)	0	0
悪寒	24 (38)	2 (3)	0
体重減少	6 (10)	0	0
中枢神経および末梢神経障害	35 (56)	3 (5)	0
浮動性めまい	17 (27)	0	0
歩行異常	3 (5)	0	0
感覚鈍麻	5 (8)	0	0
錯感覚	5 (8)	0	0
感覚障害	9 (14)	0	0
回転性めまい	7 (11)	0	0

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 28 全有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約
(PEG-IFN α -2b 群のみ、5%以上) (C/I98-135 試験) (続き)

WHO ART	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
胃腸障害	46 (73)	4 (6)	0
腹痛	17 (27)	1 (2)	0
食欲不振	26 (41)	0	0
便秘	5 (8)	0	0
脱水	3 (5)	0	0
下痢	22 (35)	1 (2)	0
消化管障害 NOS	3 (5)	0	0
歯肉出血	3 (5)	0	0
悪心	32 (51)	2 (3)	0
口内炎	4 (6)	0	0
嘔吐	20 (32)	3 (5)	0
胆管系障害	8 (13)	4 (6)	0
肝酵素上昇	8 (13)	3 (5)	0
筋骨格障害	41 (65)	5 (8)	0
関節痛	15 (24)	2 (3)	0
骨痛	3 (5)	1 (2)	0
筋骨格痛	17 (27)	2 (3)	0
筋痛	30 (48)	2 (3)	0
血小板、出血、および凝固障害	6 (10)	3 (5)	0
血小板減少症	6 (10)	3 (5)	0
精神障害	28 (44)	2 (3)	1 (2)
不安	3 (5)	0	0
集中力障害	3 (5)	0	0
うつ病	19 (30)	1 (2)	1 (2)
情動不安定	6 (10)	1 (2)	0
不眠症	10 (16)	0	0
易刺激性	3 (5)	0	0
睡眠障害	6 (10)	0	0
赤血球障害	3 (5)	0	0
貧血	3 (5)	0	0

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 28 全有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約
(PEG-IFN α-2b 群のみ、5%以上) (C/I98-135 試験) (続き)

WHO ART	患者数 (%) PEG-IFN α-2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
呼吸器系障害	28 (44)	4 (6)	0
気管支炎	4 (6)	0	0
咳嗽	11 (17)	2 (3)	0
呼吸困難	7 (11)	1 (2)	0
鼻出血	4 (6)	0	0
咽頭炎	5 (8)	1 (2)	0
肺炎	3 (5)	1 (2)	0
上気道感染	5 (8)	0	0
皮膚および付属器障害	29 (46)	4 (6)	0
脱毛症	16 (25)	0	0
湿疹	6 (10)	0	0
そう痒症	7 (11)	1 (2)	0
発疹	7 (11)	1 (2)	0
皮膚障害	4 (6)	0	0
感覚器官障害、その他	8 (13)	0	0
味覚異常	8 (13)	0	0
尿路障害	7 (11)	2 (3)	0
腎臓痛	3 (5)	1 (2)	0
視覚障害	10 (16)	0	0
結膜炎	3 (5)	0	0
眼の異常	5 (8)	0	0
眼痛	5 (8)	0	0
白血球、および細網内皮系障害	14 (22)	5 (8)	1 (2)
白血球減少症	7 (11)	3 (5)	0
リンパ節症	4 (6)	1 (2)	0
好中球減少症	6 (10)	1 (2)	0

NOS: not otherwise specified

†: 同一の患者に複数の事象が発現した場合、事象の最高 Grade に集計した。

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.3.1.3

2.7.4.2.1.1.4 海外第 I 相試験（P04831試験）

2.7.4.2.1.1.4.1 有害事象の要約

PK コホートを含むすべての患者32例で試験期間中に報告された有害事象を[表2.7.4: 29]に要約する。有害事象は32例（100%）で報告され、このうち Grade 3又は4の有害事象は26例（81%）に報告された。有害事象による投与中止は12例（38%）に報告された。試験期間及び治験薬投与中止後30日以内の死亡が1例報告された。

表 2.7.4: 29 有害事象の概要－全患者集団（P04831 試験）

	患者数 (%)
	PEG-IFN α -2b (n=32)
すべての有害事象	32 (100)
Grade 3又は4	26 (81)
すべての重篤な有害事象	9 (28)
Grade 3又は4	8 (25)
治験薬の投与中止に至る有害事象	12 (38)
治験薬投与中止後30日以内の死亡	1

2.7.4.2.1.1.4.2 個々の有害事象

全試験期間中に発現したすべての有害事象を[表2.7.4: 30]に示す。

有害事象は32例全例で1件以上の有害事象が報告された。発現率が高かった有害事象（60%超）は、疲労、食欲減退、発熱、悪寒、悪心、頭痛、下痢であった。Grade 3又は4の有害事象は、26例（81%）で報告された。発現率10%以上の Grade 3又は4の有害事象は、好中球数減少25%（8/32例）、白血球数減少19%（6/32例）、高トリグリセリド血症19%（6/32例）、好中球減少症13%（4/32例）及びALT増加13%（4/32例）であった。このうち22%（7/32例）に Grade 4の有害事象〔好中球数減少及び高トリグリセリド血症各6%（2/32例）、好中球減少症、心停止、穿孔性虫垂炎及びリパーゼ増加各3%（1/32例）〕が報告された。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 30 全有害事象の要約－全患者集団（P04831 試験）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=32)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
有害事象発現例数 (%)	0	1 (3)	5 (16)	19 (59)	7 (22)	32 (100)
血液およびリンパ系障害	0	1 (3)	1 (3)	5 (16)	1 (3)	8 (25)
貧血	0	0	2 (6)	0	0	2 (6)
白血球減少症	0	0	1 (3)	2 (6)	0	3 (9)
リンパ球減少症	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
好中球減少症	0	1 (3)	1 (3)	4 (13)	1 (3)	7 (22)
血小板減少症	0	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (6)
心臓障害	0	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (13)
心房細動	0	0	2 (6)	1 (3)	0	3 (9)
心停止	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
上室性頻脈	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
耳および迷路障害	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
耳痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
内分泌障害	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0	4 (13)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
甲状腺機能低下症	0	1 (3)	2 (6)	0	0	3 (9)
眼障害	0	7 (22)	1 (3)	1 (3)	0	9 (28)
眼瞼痙攣	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
結膜炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
眼乾燥	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
眼刺激	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
緑内障	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
睫毛の成長	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
黄斑変性	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
霧視	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
胃腸障害	0	22 (69)	7 (22)	0	0	29 (91)
腹部不快感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
腹痛	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
上腹部痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
便秘	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
下痢	0	16 (50)	4 (13)	0	0	20 (63)
口内乾燥	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 30 全有害事象の要約－全患者集団（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=32)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
胃腸障害	0	22 (69)	7 (22)	0	0	29 (91)
消化不良	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
鼓腸	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
胃食道逆流性疾患	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
悪心	0	21 (66)	2 (6)	0	0	23 (72)
嚥下痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
口内炎	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
嘔吐	0	4 (13)	4 (13)	0	0	8 (25)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	19 (59)	8 (25)	5 (16)	0	32 (100)
無力症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
胸痛	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
悪寒	0	23 (72)	3 (9)	0	0	26 (81)
疲労	0	20 (63)	6 (19)	3 (9)	0	29 (91)
びくびく感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
インフルエンザ様疾患	0	5 (16)	1 (3)	0	0	6 (19)
注射部位紅斑	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
注射部位そう痒感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
注射部位発疹	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
注射部位反応	0	11 (34)	1 (3)	1 (3)	0	13 (41)
注射部位小水疱	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
粘膜の炎症	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
浮腫	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
疼痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
発熱	0	25 (78)	2 (6)	0	0	27 (84)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
胆嚢炎	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
免疫系障害	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
薬物過敏症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
感染症および寄生虫症	1 (3)	7 (22)	4 (13)	1 (3)	1 (3)	14 (44)
穿孔性虫垂炎	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
気管支炎	0	0	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)
耳感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 30 全有害事象の要約－全患者集団（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=32)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
感染症および寄生虫症	1 (3)	7 (22)	4 (13)	1 (3)	1 (3)	14 (44)
真菌感染	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
単径部膿瘍	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
限局性感染	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
口腔カンジダ症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
敗血症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
副鼻腔炎	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
歯膿瘍	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
尿路感染	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (6)	1 (3)	0	3 (9)
下肢骨折	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
放射線皮膚損傷	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
漿液腫	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
創傷	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
手首関節骨折	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
臨床検査	0	0	2 (6)	12 (38)	3 (9)	17 (53)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6)	2 (6)	4 (13)	0	8 (25)
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (9)	0	2 (6)	0	5 (16)
血中ビリルビン増加	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
尿中ヘモグロビン陽性	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
好中球数減少	0	0	1 (3)	8 (25)	2 (6)	11 (34)
血小板数減少	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
体重減少	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
白血球数減少	0	0	2 (6)	6 (19)	0	8 (25)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 30 全有害事象の要約－全患者集団（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=32)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
代謝および栄養障害	0	14 (44)	6 (19)	8 (25)	2 (6)	30 (94)
食欲減退	0	23 (72)	4 (13)	0	0	27 (84)
脱水	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	4 (13)
高トリグリセリド血症	0	3 (9)	2 (6)	6 (19)	2 (6)	13 (41)
低カルシウム血症	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
低カリウム血症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	20 (63)	6 (19)	0	0	26 (81)
関節痛	0	5 (16)	0	0	0	5 (16)
背部痛	0	5 (16)	2 (6)	0	0	7 (22)
骨痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
滑液包炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
腓脛部腫痛	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
筋痙攣	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
筋骨格硬直	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
筋骨格痛	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)
筋肉痛	0	16 (50)	2 (6)	0	0	18 (56)
頸部痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
顎痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
神経系障害	0	14 (44)	12 (38)	0	0	26 (81)
健忘	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
運動失調	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
灼熱感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
浮動性めまい	0	4 (13)	1 (3)	0	0	5 (16)
異常感覚	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
味覚異常	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)
頭痛	0	16 (50)	7 (22)	0	0	23 (72)
感覚鈍麻	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
ミオクローヌス	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
失神寸前の状態	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
下肢静止不能症候群	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 30 全有害事象の要約－全患者集団（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=32)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
神経系障害	0	14 (44)	12 (38)	0	0	26 (81)
傾眠	0	2 (6)	3 (9)	0	0	5 (16)
会話障害	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
遅発性ジスキネジー	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
精神障害	0	15 (47)	8 (25)	0	0	23 (72)
激越	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
不安	0	7 (22)	0	0	0	7 (22)
錯乱状態	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
うつ病	0	6 (19)	6 (19)	0	0	12 (38)
不眠症	0	7 (22)	2 (6)	0	0	9 (28)
リビドー減退	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
精神状態変化	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
気分変化	0	3 (9)	1 (3)	0	0	4 (13)
パニック発作	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
思考異常	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
腎および尿路障害	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)
排尿困難	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
腎不全	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	0	3 (9)	2 (6)	0	0	5 (16)
良性前立腺肥大症	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
勃起不全	0	3 (9)	2 (6)	0	0	5 (16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	15 (47)	3 (9)	0	0	18 (56)
咳嗽	0	11 (34)	1 (3)	0	0	12 (38)
呼吸困難	0	4 (13)	2 (6)	0	0	6 (19)
労作性呼吸困難	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
鼻閉	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
口腔咽頭痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
湿性咳嗽	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
副鼻腔うっ血	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
皮膚および皮下組織障害	0	16 (50)	4 (13)	2 (6)	0	22 (69)
脱毛症	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
皮膚乾燥	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 30 全有害事象の要約－全患者集団（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=32)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
皮膚および皮下組織障害	0	16 (50)	4 (13)	2 (6)	0	22 (69)
紅斑	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
毛質異常	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
多汗症	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
寝汗	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
そう痒症	0	6 (19)	1 (3)	0	0	7 (22)
発疹	0	7 (22)	2 (6)	1 (3)	0	10 (31)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
酒さ	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
皮膚灼熱感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
蕁麻疹	0	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (6)
尋常性白斑	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血管障害	0	3 (9)	2 (6)	0	0	5 (16)
潮紅	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
ほてり	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
高血圧	0	0	2 (6)	0	0	2 (6)
リンパ浮腫	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.3.2.2: P04831_3] 16.2.7.1

2.7.4.2.1.1.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I / II 相試験（C/I97-349試験）

2.7.4.2.1.1.5.1 有害事象の要約

固形がん患者を対象とした C/I97-188試験及び C/I97-349試験で報告された有害事象を[表2.7.4: 31]に要約する。有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、6.0 μ g/kg/週以上の投与量で最も高かった。また、重篤な有害事象の件数も、6.0 μ g/kg/週以上の投与量で多く認められた。

表 2.7.4: 31 有害事象の要約 (C/I97-188 試験及び C/I97-349 試験)

	患者数					
	PEG-IFN α -2b 投与量 ($\mu\text{g/kg/週}$)					
	0.75 (n=3)	1.5 (n=3)	3.0 (n=4)	4.5 (n=6)	6.0 (n=29)	7.5 (n=25)
すべての有害事象	3	3	4	6	29	25
すべての重篤な有害事象†	13	4	4	1	30	57
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	1	0	3	11
治験薬投与中止後30日以内の死亡	0	0	0	0	0	1

†: 重篤な有害事象は発現件数で集計した。

2.7.4.2.1.1.5.2 個々の有害事象

C/I97-188試験及び C/I97-349試験で固形がん患者70例に発現した有害事象を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表10に添付した。高頻度にみられた有害事象 (30%以上) は、インフルエンザ様症候群に関連する有害事象 (疲労、頭痛、筋痛、発熱、及び悪寒)、並びに胃腸障害に関連する有害事象 (食欲不振、便秘、下痢、悪心、及び嘔吐)、精神障害に関連する有害事象 (傾眠、うつ病、及び不眠症)、このほか、体重減少、疼痛、背部痛、浮動性めまい、注射部位反応、脱毛症、咳嗽、呼吸困難、無力症、口渇、味覚倒錯であった。これらの有害事象は複数の投与群で認められたが、特に無力症、筋痛及び悪心は、高用量群6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 群と7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群でより高頻度に発現する傾向がみられた。C/I97-188試験で無力症は、4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の6例では報告されず、6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 群で31% (9/29例)、及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の52% (13/25例) で報告された。筋痛は4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の33% (2/6例)、6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の31% (9/29例)、及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の72% (18/25例) で報告された。悪心は4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の67% (4/6例)、6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の79% (23/29例)、及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の80% (20/25例) で報告された。

C/I97-188試験で報告されたすべての有害事象及び Grade 3又は4の有害事象を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表11に添付した。当該試験に組み入れられた全例 (70例) が少なくとも1件の有害事象を発現したが、これらの事象の多くは Grade 1又は2であった。Grade 3又は4の有害事象は、50% (35/70例) でみられた。高頻度でみられた Grade 3の有害事象は、疲労、頭痛、疼痛、悪寒、錯乱、脱水、悪心、嘔吐、傾眠、貧血、白血球減少症、及び好中球減少症であった。Grade 4の有害事象が2例で発現した。1例は、3.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の患者で、悪寒を発現し、治験薬との関連ありと判断されたが、この事象によって治験中止には至らなかった。もう1例は、7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群の患者で、Grade 4の血清ビリルビン増加を発現したが、治験担当医師によって治験薬との関連なしと評価された。Grade 3以上の有害事象は6.0及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群でより高頻度で報告される傾向にあった。

C/I97-349試験で報告されたすべての有害事象及び Grade 3又は4の有害事象を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表12に添付した。継続試験に移行した29例中28例が少なくとも1件の有害事象を発現したが、これらの事象の多くは Grade 1又は2であった。Grade 3の有害事象は、28% (8/28)

例) でみられ、このうち1例は1.5 µg/kg/週群、2例は6.0 µg/kg/週群、5例は7.5 µg/kg/週群であった。Grade 4の有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

2006年3月31日のデータカットオフ時点の死亡例数及び死亡原因を[表2.7.4: 32]に示す。

安全性解析対象集団1256例で、全投与期間及び投与終了後のフォローアップ期間（生存確認期間）を含めて、PEG-IFN α-2b 群の42%（265/627例）、観察群の42%（265/629例）に死亡が報告された。頻度及び死因は両群とも同様であり、最も多い死因は悪性腫瘍によるものであった（PEG-IFN α-2b 群252例、観察群244例）。悪性腫瘍以外の原因による死亡はPEG-IFN α-2b 群で13例に報告された。死亡原因は、心血管疾患が4例、航空事故、安楽死、悪性腫瘍／急性心血管系障害、脳出血及び感染が各1例であった。残り4例の死亡原因及び死亡時期は不明であったが、治験期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡ではなかった。2006年3月31日のデータカットオフ時点の全死亡例及び死因の一覧は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表13に添付した。

表 2.7.4: 32 死亡例及び死亡理由の要約（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)		
	PEG-IFN α-2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	計 (n=1256)
死亡患者数	265 (42)	265 (42)	530 (42)
悪性腫瘍	252	244	496
感染	1	1	2
心血管疾患	4	2	6
その他	4	8	12
不明	4	10	14

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.2.1.2

PEG-IFN α-2b 群への無作為化後の治験期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡例6例の一覧を[表2.7.4: 33]に示す。PEG-IFN α-2b 群の治験期間中に3例の死亡が報告された。3例のうち1例は登録されたがPEG-IFN α-2b の投与を受けず悪性腫瘍により死亡した。残る2例はPEG-IFN α-2b 投与期間中の死亡であり、心筋梗塞1例、他の要因（航空事故）1例であった。治験薬最終投与後30日以内の死亡は3例報告され、悪性腫瘍が2例、心血管系疾患が1例であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 33 PEG-IFN α -2b 群の治療期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡例（EORTC18991 試験）

患者番号 (年齢／性別)	死亡時期	最終投与 からの時期	死因	概要
登録後投与前の死亡				
1094/60 (41/女性)	—	未投与	悪性腫瘍	PEG-IFN α -2b 群に組み入れたが、治験薬は未投与。登録約1週間後に肝転移が診断され、悪心、嘔吐及び呼吸困難を発現。転移性悪性黒色腫による肝転移の診断の12日後に死亡。
治療期間の死亡				
1651/555 (55/男性)	40	2	心筋梗塞	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回計5回投与し、投与開始4週後に心筋梗塞により死亡。
225/943 (52/女性)	183	7	その他	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg 投与開始21日後、非血液毒性により3 μ g/kg に減量し、5ヵ月間投与継続。最終投与の7日後、飛行機事故により死亡。
最終投与後30日以内の死亡				
613/161 (56/男性)	389	23	悪性腫瘍	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回計4回投与後、Grade 3の疲労のため3 μ g/kg に減量し、消化管出血(Grade 4)で入院するまで約4ヵ月間投与継続した。8日後に退院後、約5週間で投与を再開し、約5.5ヵ月投与継続。非血液毒性(Grade 3の嘔吐、平衡障害及び協調運動不全、悪心、脳出血、視覚障害[左眼]、頭痛及び浮動性めまい、Grade 2の食欲不振、Grade 1の疲労)のため2週間休薬した。脳出血により入院し、翌日死亡。入院時の血液学的検査値は血小板数を含め正常値。主な死因は悪性腫瘍。
900/843 (21/男性)	695	29	悪性腫瘍	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg で投与開始2ヵ月後、3 μ g/kg に減量。1年8ヵ月後、遠隔転移により治験薬投与中止。1ヵ月後、悪性腫瘍により死亡。
5800/812 (47/男性)	256	25	心血管系疾患	PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg で投与開始2ヵ月後、3 μ g/kg に減量。5.5ヵ月後、遠隔転移により治験薬投与中止。治験薬投与中止26日後、心血管系疾患により死亡。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.2.1.3、14.3.3

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.2.1.2.2 国内第 I 相試験（P370試験）

■■■■年■■月■■日データカットオフ日までに死亡例はなかった。

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

PEG-IFN α -2b 群では試験期間中の死亡が11例報告された。このうち10例は病態進行による死亡であり、いずれも PEG-IFN α -2b 最終投与後30日を超えてみられた。残りの1例（患者番号 I98-135-53/079）は、治験薬中止2日後の狩猟時の事故による死亡であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されている。

2.7.4.2.1.2.4 海外第 I 相試験（P04831試験）

P04831試験では PK 後維持期に死亡例が1例報告された。患者は52歳の男性で、治験薬投与開始から658日目に心停止で死亡したが、治験担当医師により治験薬との関連性は否定されている。

2.7.4.2.1.2.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I / II 相試験（C/I97-349試験）

C/I97-188試験の治験期間中に死亡が2例報告された。1例（患者番号044）は、6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 群に登録されたが、治験薬投与を受ける前に疾患進行のため■■■■年12月21日入院し、治験担当医師により治験継続は望ましくないと判断され、治験薬は未投与のまま同年^{*}12月30日に疾患進行のため死亡した。もう1例（患者番号022）は、7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 群でPEG-IFN α -2bを5週間投与したが、疾患進行のため治験を中止し、その28日後に死亡した。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されている。

C/I97-349試験では、治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡はみられなかった。継続試験登録後 PEG-IFN α -2b 投与前に死亡例が1例報告されたが、治験薬との因果関係及び死因は不明である。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 海外第 III 相試験（EORTC18991試験）

いずれかの群で2%以上に発現した重篤な有害事象を[表2.7.4: 34]に示す。また、すべての重篤な有害事象及び Grade 3又は4の重篤な有害事象を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表14、重篤な有害事象の症例一覧を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表15に添付した。

試験期間中に報告された重篤な有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で31%（192/627例）、観察群で13%（82/629例）に報告された。このうち PEG-IFN α -2b 群の28%（173/627例）、観察群の11%（71/629例）が Grade 3以上の重篤な有害事象として報告された。PEG-IFN α -2b 群に発現した重篤な有害事象のうち高頻度（5%以上）でみられた事象は、疲労6%（40/627例）であった。うつ病は10例（2%）に報告された。

※承認情報提供時に置き換え

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 34 重篤な有害事象（いずれかの群で発現率が2%以上、EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)		合計 (n=1256)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
重篤な有害事象発現例数	192 (31)	173 (28)	82 (13)	71 (11)	274 (22)	244 (19)
疲労	40 (6)	32 (5)	1 (<1)	1 (<1)	41 (3)	33 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (3)	17 (3)	0	0	20 (2)	17 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (3)	17 (3)	0	0	20 (2)	17 (1)
発熱	18 (3)	10 (2)	1 (<1)	0	19 (2)	10 (1)
悪心	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	0	15 (1)	6 (<1)
頭痛	12 (2)	8 (1)	0	0	12 (1)	8 (<1)
筋痛	12 (2)	5 (1)	0	0	12 (1)	5 (<1)
うつ病	10 (2)	9 (1)	1 (<1)	1 (<1)	11 (1)	10 (1)
嘔吐	10 (2)	4 (1)	1 (<1)	0	11 (1)	4 (<1)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.2.2.2、4.3.3.2.2.3

PEG-IFN α -2b 群に発現した治療期別の重篤な有害事象を[表2.7.4: 35]に示す。治験薬を投与した606例のうち、導入期に発現した重篤な有害事象は18%（108/606例）であった。このうち、Grade 3又は4の重篤な有害事象は16%（98/606例）であった。維持期に移行した512例のうち、重篤な有害事象は29%（150/512例）、Grade 3又は4の重篤な有害事象は25%（130/512例）であった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 35 治療時期別の重篤な有害事象（PEG-IFN α -2b 群のみ、いずれかの治療時期で発現率が 2%以上）（EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数 (%)							
	PEG-IFN α -2b 群 導入期 (n=606)		PEG-IFN α -2b 群 維持期 (n=512)		PEG-IFN α -2b 群 治療中止後 (n=572)		PEG-IFN α -2b 群 全期間 (n=606)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
重篤な有害事象発現例数	108 (18)	98 (16)	150 (29)	130 (25)	62 (11)	56 (10)	191 (32)	172 (28)
胃腸障害	21 (3)	13 (2)	22 (4)	9 (2)	5 (1)	4 (1)	30 (5)	16 (3)
悪心	10 (2)	4 (1)	9 (2)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	13 (2)	5 (1)
全身障害および投与局所様態	40 (7)	31 (5)	46 (9)	35 (7)	18 (3)	17 (3)	67 (11)	52 (9)
疲労	28 (5)	24 (4)	26 (5)	19 (4)	10 (2)	10 (2)	40 (7)	32 (5)
発熱	12 (2)	7 (1)	11 (2)	6 (1)	4 (1)	2 (<1)	18 (3)	10 (2)
臨床検査	22 (4)	17 (3)	27 (5)	24 (5)	9 (2)	8 (1)	38 (6)	34 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (3)	13 (2)	12 (2)	9 (2)	4 (1)	4 (1)	20 (3)	17 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3)	13 (2)	12 (2)	9 (2)	4 (1)	4 (1)	20 (3)	17 (3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (2)	7 (1)	21 (4)	11 (2)	5 (1)	5 (1)	24 (4)	13 (2)
筋痛	7 (1)	4 (1)	9 (2)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	12 (2)	5 (1)
神経系障害	21 (3)	12 (2)	39 (8)	25 (5)	13 (2)	6 (1)	44 (7)	28 (5)
頭痛	8 (1)	5 (1)	9 (2)	6 (1)	4 (1)	1 (<1)	12 (2)	8 (1)
精神障害	8 (1)	6 (1)	13 (3)	12 (2)	7 (1)	6 (1)	17 (3)	15 (2)
うつ病	5 (1)	4 (1)	8 (2)	8 (2)	1 (<1)	0	10 (2)	9 (1)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.2.2.4

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.2.1.3.2 国内第 I 相試験（P370試験）

■■■年■■月■■日データカットオフ日までに重篤な有害事象は報告されていない。

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

PEG-IFN α -2b 群で2例以上に発現した重篤な有害事象及び副作用を[表2.7.4: 36]に示す。すべての重篤な有害事象は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表16、すべての重篤な副作用は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表17に添付した。

PEG-IFN α -2b 群で報告された重篤な有害事象は、71%（45/63例）で報告された。5%以上に報告された重篤な有害事象は、肝酵素上昇6%（4件）、注射部位壊死5%（3件）、リンパ節症5%（3件）であった。重篤な有害事象として報告されたリンパ節症（3件、5%）はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4: 36 重篤な有害事象（PEG-IFN α -2b 群のみ、2 例以上で発現）（C/I98-135 試験）

WHO ART	PEG-IFN α -2b 群 (n=63) 件数 (%=件数/全患者数×100)	
	有害事象	副作用
重篤な有害事象発現例数 (%)	45 (71)	25 (40)
肝酵素上昇	4 (6)	4 (6)
投与部位壊死	3 (5)	3 (5)
リンパ節症	3 (5)	0
嘔吐	2 (3)	2 (3)
血清 GPT 増加	2 (3)	2 (3)
転移	2 (3)	0
悪心	2 (3)	2 (3)
血清 GOT 増加	2 (3)	2 (3)
肺炎	2 (3)	1 (2)
新生物 NOS	2 (3)	0
片麻痺	2 (3)	0

GOT: glutamic oxaloacetic transaminase（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）、GPT: glutamic pyruvic transaminase（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）、NOS: not otherwise specified

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.3.2.2.1、14.3.2.2.2

2.7.4.2.1.3.4 海外第 I 相試験（P04831試験）

試験期間中に報告された重篤な有害事象を[表2.7.4: 37]に示し、重篤な有害事象の症例一覧を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表18に添付した。重篤な有害事象は、28%（9/32例）に報告され、Grade 2の心房細動1例（患者番号1/000014）以外はすべて Grade 3以上であった。このうち

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

患者番号1/000004及び1/000014の2例に認められた心房細動及び患者番号1/000005の穿孔性虫垂炎は、治験薬との因果関係が否定できないとされ、これら以外の事象はすべて治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。患者番号1/000014に認められた心房細動（Grade 2）は、治療のため入院を要したが、治験薬休薬により事象は回復し、投与再開している。患者番号1/000005に認められた Grade 4の穿孔性虫垂炎は、治験を中止し、その後事象は回復している。患者番号1/000002の下肢骨折及び手首関節骨折は、手術のために入院を要したが、治験薬との因果関係は否定された。患者番号1/000013に認められた Grade 3の蕁麻疹は、治験薬休薬により回復し、減量して投与再開した。

表 2.7.4: 37 重篤な有害事象（P04831 試験）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	PEG-IFN α -2b 群 (n=32) 患者数 (%)	
	All Grade	Grade 3以上
重篤な有害事象発現例数 (%)	9 (28)	8 (25)
心臓障害	3 (9)	2 (6)
心房細動	2 (6)	1 (3)
心停止	1 (3)	1 (3)
眼障害	1 (3)	1 (3)
緑内障	1 (3)	1 (3)
肝胆道系障害	1 (3)	1 (3)
胆嚢炎	1 (3)	1 (3)
免疫系障害	1 (3)	1 (3)
薬物過敏症	1 (3)	1 (3)
感染症および寄生虫症	2 (6)	2 (6)
穿孔性虫垂炎	1 (3)	1 (3)
気管支炎	1 (3)	1 (3)
敗血症	1 (3)	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3)	1 (3)
下肢骨折	1 (3)	1 (3)
手首関節骨折	1 (3)	1 (3)
腎および尿路障害	1 (3)	1 (3)
腎不全	1 (3)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	1 (3)	1 (3)
蕁麻疹	1 (3)	1 (3)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.3.2.2: P04831_3] Table1

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.2.1.3.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I / II 相試験（C/I97-349試験）

C/I97-188試験の重篤な有害事象の症例一覧を[表2.7.4: 38]、C/I97-349試験の重篤な有害事象の症例一覧を[表2.7.4: 39]に示す。また、両試験の各投与レベル別の重篤な有害事象を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表19に添付した。なお、これらの試験の重篤な有害事象は、DSS データベースから C/I97-188試験は■■■年■■月■■日時点、C/I97-349試験は■■■年■■月■■日時点のデータを用いて集計した。

C/I97-188試験の重篤な有害事象は、32.9%（23/70例）でみられた。各投与レベル別の発現状況は、0.75 µg/kg 投与群の3例中2例、1.5 µg/kg 投与群の3例中1例、3.0 µg/kg 投与群の4例中1例、4.5 µg/kg 投与群の6例中1例、6.0 µg/kg 投与群の29例中6例及び7.5 µg/kg 投与群の25例中12例であった。いずれかの投与レベルで3例以上報告された重篤な有害事象は、6.0 µg/kg 群で疾患進行、7.5 µg/kg 群で胸痛、脱水、悪心、嘔吐、肺炎及び低血圧であった[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表19。重篤な有害事象のうち、副作用と判定された事象は12例であった。重篤と判定された主な理由はいずれも入院によるものであった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 38 重篤な有害事象の一覧（C/I97-188 試験）

患者番号	性別/年齢	投与量	投与開始日	最終投与日	原疾患	有害事象名 [†]	発現日	因果関係	Outcome
022	女/47	7.5 µg/kg/週 6.0 µg/kg/週	■/3/3 ■/3/30	同年/3/11 [※] 同年/3/30 [※]	腎細胞癌	精神状態変化	同年/3/7 [※]	Unlikely	入院
						失調	同年/3/7 [※]	Unlikely	入院
						疾患進行		Unlikely	死亡、入院
						低血圧	同年/3/7 [※]	Unlikely	入院
						疲労	同年/3/7 [※]	Unlikely	入院
						LDH 増加	同年/3/10 [※]	Unlikely	
						ビリルビン血症		Unlikely	
						アルカリホスファターゼ増加		Unlikely	
						食欲不振		Unlikely	
023	男/59	7.5 µg/kg/週	■/3/9	同年/4/20 [※]	腎細胞癌	肺炎		Unlikely	入院
						胸痛	同年/4/22 [※]	Unlikely	入院
						心電図異常	同年/4/27 [※]	Unlikely	入院
						呼吸困難	同年/4/27 [※]	Unlikely	入院
						疾患進行	同年/4/27 [※]	Unlikely	入院
						駆出率減少	同年/4/21 [※]	Unlikely	入院
						低血圧	同年/4/27 [※]	Unlikely	入院

※承認情報提供時に置き換え

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 38 重篤な有害事象の一覧（C/197-188 試験）（続き）

患者番号	性別/年齢	投与量	投与開始日	最終投与日	原疾患	有害事象名 [†]	発現日	因果関係	Outcome
001	男/49	0.75 µg/kg/週	■/10/6	同年/10/13 [※]	腎細胞癌	吐血 胃腸出血 精神状態変化 呼吸困難 低血圧 発熱 浮動性めまい 血便 甲状腺機能低下症	同年/10/13 [※] 同年/10/13 [※] 同年/10/13 [※] 同年/10/16 [※] 同年/10/14 [※] 同年/10/14 [※] 同年/10/14 [※] 同年/10/13 [※] 同年/10/13 [※]	Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely	入院 入院 入院 入院 入院 入院 入院 入院 入院
003	女/77	0.75 µg/kg/週	■/10/7	同年/11/18 [※]	腎細胞癌	脊髄圧迫 感覚鈍麻 対麻痺 疾患進行 疼痛 無力症	同年/11/19 [※] 同年/11/19 [※] 同年/11/19 [※] 同年/11/19 [※]	Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Possibly	入院 入院 障害、入院 入院 入院 入院
005	男/51	1.5 µg/kg/週	■/10/28	同年/12/9 [※]	腎細胞癌	高カルシウム血症	同年/12/19 [※]	Unlikely	入院
039	男/55	6.0 µg/kg/週	■/10/20	翌年/1/12 [※]	腎細胞癌	疾患進行 背部痛	翌年/1/15 [※] 翌年/1/15 [※]	Unlikely Unlikely	入院 入院
067	男/67	7.5 µg/kg/週	■/9/13	同年/9/27 [※]	腎細胞癌	肺炎 呼吸困難 咳嗽 不安	同年/10/1 [※] 同年/10/1 [※] 同年/10/1 [※] 同年/10/1 [※]	Unlikely Unlikely Unlikely Possibly	入院 入院 入院 入院

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 38 重篤な有害事象の一覧（C/197-188 試験）（続き）

患者番号	性別/年齢	投与量	投与開始日	最終投与日	原疾患	有害事象名 [†]	発現日	因果関係	Outcome
010	女/43	3.0 µg/kg/週	■■■■/11/24	同年/12/15 [※]	膀胱癌	腎機能不全 代謝性アシドーシス 血中クレアチニン増加 尿路感染 精神状態変化	同年/12/8 [※] 同年/12/16 [※] 同年/12/8 [※] 同年/12/16 [※] 同年/12/16 [※]	Possibly Possibly Possibly Possibly Possibly	入院 入院 入院 入院 入院
024	女/37	7.5 µg/kg/週	■■■■/3/23	同年/5/11 [※]	腎細胞癌	脱水 肺炎 嘔吐 悪心	同年/5/12 [※] 同年/5/13 [※] 同年/5/12 [※] 同年/5/12 [※]	Probably Not Provided Probably Probably	入院 入院 入院 入院
029	女/58	6.0 µg/kg/週	■■■■/5/13	同年/5/13 [※]	胃癌	腎不全 精神状態変化 発疹 敗血症 脱水 低カルシウム血症	同年/5/19 [※] 同年/5/14 [※] 同年/5/14 [※] 同年/5/16 [※] 同年/5/14 [※] 同年/5/16 [※]	Probably Probably Probably Possibly Possibly Unlikely	入院 入院 入院 入院 入院 入院
044	男/76	N/A	■■■■/3/23		腎細胞癌	脱水 疾患進行	同年/12/21 [※] 同年/12/30 [※]	Unlikely Unlikely	入院 死亡

※承認情報提供時に置き換え

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 38 重篤な有害事象の一覧（C/197-188 試験）（続き）

患者番号	性別/年齢	投与量	投与開始日	最終投与日	原疾患	有害事象名 [†]	発現日	因果関係	Outcome
055	男/71	6.0 µg/kg/週	■/4/19	同年/6/7 [※]	腎細胞癌	失神 肺炎 副腎機能不全 無力症 腹痛 精神状態変化 肝酵素上昇 好中球減少症	同年/4/21 [※] 同年/5/27 [※] 同年/5/26 [※] 同年/5/26 [※] 同年/5/26 [※]	Unlikely Unlikely Not Provided Possibly Not Provided Possibly Possibly Possibly	入院 入院 入院 入院 入院 入院 医学的に重要 医学的に重要
057	女/77	7.5 µg/kg/週 6.0 µg/kg/週	■/5/25 同年/6/7 [※]	同年/5/25 [※]	腎細胞癌	失神 振戦 悪心 下痢	同年/5/28 [※] 同年/5/28 [※] 同年/5/27 [※] 同年/5/27 [※]	Possibly Possibly Not Provided Not Provided	入院 入院 措置要 措置要
		7.5 µg/kg/週	同年/5/25 [※]	同年/7/12 [※]	腎細胞癌	心筋梗塞	同年/8/31 [※]	Unlikely	死亡
059	男/77	6.0 µg/kg/週 7.5 µg/kg/週 4.5 µg/kg/週	■/6/2 同年/7/22 [※] 同年/8/12 [※]	同年/7/14 [※] 同年/7/26 [※] 同年/8/18 [※]	腎細胞癌	心拡大 肺結節 胸痛 好中球減少症 錯乱	 同年/7/31 [※] 同年/7/26 [※]	Not Provided Not Provided Unlikely Not Provided Possibly	医学的に重要 医学的に重要 入院 医学的に重要 入院

※承認情報提供時に置き換え

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 38 重篤な有害事象の一覧（C/197-188 試験）（続き）

患者番号	性別/年齢	投与量	投与開始日	最終投与日	原疾患	有害事象名 [†]	発現日	因果関係	Outcome
061	女/58	N/A			腎細胞癌	胆石症 腹痛 発熱 悪心 嘔吐	■■■■/7/3 同年/7/3 [※] 同年/7/3 [※] 同年/7/3 [※] 同年/7/3 [※]	Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely	入院 入院 入院 入院 入院
061	女/58	7.5 µg/kg/週	■■■■/7/19	同年/7/19 [※]	腎細胞癌	脱水 悪心 嘔吐 発熱 失神	同年/7/29 [※] 同年/7/29 [※] 同年/7/29 [※] 同年/7/29 [※] 同年/7/29 [※]	Possibly Possibly Possibly Possibly Probably	入院 入院 入院 入院 入院
062	男/53	7.5 µg/kg/週 6.0 µg/kg/週	■■■■/7/14 同年/7/28 [※]	同年/7/28 [※]	腎細胞癌	好中球減少症 血小板減少症 白血球減少症	同年/7/22 [※] 同年/7/22 [※] 同年/7/22 [※]	Probably Probably Probably	医学的に重要 医学的に重要 医学的に重要
068	男/50	7.5-6.0 µg/kg/週 7.5 µg/kg/週 6.0 µg/kg/週	■■■■/9/21 同年/9/21 [※] 同年/10/6 [※]	同年/10/6 [※] 同年/10/5 [※] 同年/10/6 [※]	腎細胞癌	貧血 胸痛	同年/10/5 [※] 同年/10/5 [※]	Unlikely Unlikely	医学的に重要 医学的に重要
070	男/51	7.5 µg/kg/週	■■■■/10/27	同年/12/8 [※]	腎細胞癌	高カリウム血症 血中クレアチニン増加 腎機能障害 脱水	同年/12/15 [※] 同年/12/15 [※] 同年/12/15 [※] 同年/12/15 [※]	Possibly Possibly Possibly Possibly	生命を脅かす、 入院 入院 生命を脅かす、 入院 入院
014	男/54	356.4 µg/週	■■■■/1/6	同年/1/13 [※]	悪性黒色腫	処置（有害事象なし）	同年/1/20 [※]	Unlikely	入院

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 38 重篤な有害事象の一覧（C/I97-188 試験）（続き）

患者番号	性別/年齢	投与量	投与開始日	最終投与日	原疾患	有害事象名 [†]	発現日	因果関係	Outcome
026	男/50	7.5 µg/kg/週	■/4/6	同年/4/14 [※]	腎細胞癌	脱水 悪心 嘔吐 傾眠 インフルエンザ様症状	同年/4/14 [※] 同年/4/14 [※] 同年/4/14 [※] 同年/4/14 [※] 同年/4/14 [※]	Probably Probably Probably Probably Probably	入院 入院 入院 入院 入院
027	男/61	0.75 µg/kg/週	■/4/23	同年/6/15 [※]	腎細胞癌	疾患進行	同年/6/19 [※]	Unlikely	入院
051	男/41	6.0 µg/kg/週	■/2/16		腎細胞癌	咽頭炎 咳嗽	同年/2/25 [※] 同年/2/25 [※]	Unlikely Unlikely	入院
058	女/57	6.0 µg/kg/週	■/5/25	同年/6/8 [※]	腎細胞癌	疾患進行 貧血 脱水 嘔吐 悪心 食欲不振 傾眠 呼吸困難	同年/6/8 [※] 同年/6/8 [※] 同年/6/8 [※] 同年/6/8 [※] 同年/6/8 [※] 同年/6/8 [※] 同年/6/8 [※]	Not Provided Unlikely Possibly Possibly Possibly Possibly Possibly	医学的に重要 入院 入院 入院 入院 入院 入院
060	男/54	7.5 µg/kg/週	■/6/28	同年/6/28 [※]	腎細胞癌	傾眠 低血圧 単純ヘルペス 脱水	同年/7/5 [※] 同年/7/5 [※] 同年/7/5 [※] 同年/7/5 [※]	Probably Probably Probably Probably	入院 入院 入院 入院

LDH: Lactate Dehydrogenase

[†]: 報告事象名

[資料5.3.3.2.3: C/I97-188] 14.3.2.2

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

年 月 日時点のDSSのデータをもとに集計したC/I97-349試験でみられた重篤な有害事象は、9例に10件報告された。主な理由は入院によるものであった。このうち、貧血、関節痛、痙攣、及び失神は治験担当医師により副作用と判定された。また、関節痛を発現した患者は、この重篤な有害事象により治験を中止した。急性心筋梗塞の1例が、生命を脅かす事象と判定されたが、その後回復がみられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。肺炎の1例は、抗菌剤投与のため入院し、治験薬を休業したが、その後投与を再開した。

表 2.7.4: 39 重篤な有害事象の一覧（C/I97-349 試験）

患者番号 (年齢／性別)	投与期間 [†]	有害事象 [‡]	因果関係	Outcome
1.5 µg/kg 群				
C97349-02/006 (65/男性)	2.4年	疼痛 大脳萎縮 疾患進行	Unlikely Unlikely Unlikely	入院 入院 入院、癌
6.0 µg/kg 群				
C97349-02/041 (56/男性)	8ヵ月	貧血	Probably	医学的に重要
C97349-02/041 (56/男性)	1.2年	処置	Unlikely	入院
C97349-02/052 (60/女性)	1年	痙攣 失神	Possibly Possibly	入院 入院
I97349-01/049 (61/男性)	2週	貧血 [§]	Possibly	入院
I97349-01/056 (60/男性)	5ヵ月	貧血 [§]	Not Provided	入院
7.5 µg/kg 群				
C97349-02/064 (57/男性)	3ヵ月	発熱 肺炎	Unlikely Unlikely	入院 入院
C97349-05/059 (78/男性)	7ヵ月	心筋梗塞 心不全 駆出率減少 心室期外収縮 心室性頻脈 胸水	Unlikely Unlikely Unlikely Unlikely Not Provided Not Provided	生命を脅かす、入院 入院 入院 入院 入院
C97349-05/062 (54/男性)	1.3年	処置	Not Provided	入院
I97349-01/031 (63/男性)	5ヵ月	関節痛	Probably	入院、試験中止

[†]: 投与期間=発現日までの PEG-IFN α-2b 総投与期間（C/I97-188試験及びC/I97-349試験を含む）

[‡]: 報告事象名

[§]: 貧血のこれらの症例は、[2.7.4.3.5 項]の臨床検査値の評価で Grade 3/4のヘモグロビン減少には含まれていない。

^{||}: 本事象は試験完了後30日以降に発現。

[資料5.3.3.2.4: C/I97-349] 14.3.2.2

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

本項では、試験中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した。以下に各試験の中止に至

った有害事象を記載する。

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

EORTC18991試験では、有害事象の転帰及び有害事象による治療の処置（中止、休薬又は用量変更）に関する情報が収集されなかった。また、各有害事象に明確な発現日の記載がないことから、Visit 単位の CRF で報告された有害事象を該当する規定来院日に関連づけることで発現時期の評価を行った。治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象は、毒性による治験の中止日又は悪性黒色腫以外の理由の死亡によって患者が治験を中止した日の前後14日以内に報告されたすべての有害事象と定義して集計を行った。これらの有害事象を[表2.7.4: 40]に示す。

治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象は、PEG-IFN α -2b 群の29%（181/627例）でみられ、このうち16%（102/627例）に Grade 3又は4の有害事象が報告された。治験中止と関連する10%以上にみられた有害事象は、疲労（25%）、うつ病（16%）、食欲不振（14%）、悪心（12%）、ALT 増加（12%）、AST 増加（12%）、筋痛（12%）、頭痛（12%）及び発熱（10%）であった。治験薬中止に関連して報告されたすべての有害事象は、[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表20に添付した。

表 2.7.4: 40 治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象（いずれかの群で発現率 1%以上、EORTC18991 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)		合計 (n=1256)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象の発現患者数 [†]	181 (29)	102 (16)	1 (<1)	1 (<1)	182 (14)	103 (8)
血液およびリンパ系障害	7 (1)	7 (1)	0	0	7 (1)	7 (1)
発熱性好中球減少症	6 (1)	6 (1)	0	0	6 (<1)	6 (<1)
胃腸障害	86 (14)	11 (2)	0	0	86 (7)	11 (1)
下痢	30 (5)	4 (1)	0	0	30 (2)	4 (<1)
悪心	74 (12)	6 (1)	0	0	74 (6)	6 (<1)
嘔吐	30 (5)	2 (<1)	0	0	30 (2)	2 (<1)
全身障害および投与局所様態	164 (26)	41 (7)	1 (<1)	0	165 (13)	41 (3)
悪寒	55 (9)	5 (1)	0	0	55 (4)	5 (<1)
疲労	154 (25)	34 (5)	0	0	154 (12)	34 (3)
注射部位反応	50 (8)	4 (1)	0	0	50 (4)	4 (<1)
発熱	65 (10)	6 (1)	1 (<1)	0	66 (5)	6 (<1)
臨床検査	96 (15)	20 (3)	1 (<1)	1 (<1)	97 (8)	21 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	77 (12)	8 (1)	0	0	77 (6)	8 (1)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 40 治験薬の投与中止と時間的に関連する有害事象（いずれかの群で発現率 1%以上、EORTC18991 試験）（続き）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)		合計 (n=1256)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	77 (12)	8 (1)	0	0	77 (6)	8 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (3)	0	1 (<1)	1 (<1)	17 (1)	1 (<1)
血中ビリルビン増加	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	11 (1)	1 (<1)
血中クレアチニン増加	6 (1)	0	1 (<1)	0	7 (1)	0
血中トリグリセリド増加	4 (1)	3 (<1)	0	0	4 (<1)	3 (<1)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (2)	8 (1)	0	0	14 (1)	8 (1)
ヘモグロビン減少	6 (1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)	1 (<1)
尿中蛋白陽性	5 (1)	0	0	0	5 (<1)	0
体重減少	6 (1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	90 (14)	12 (2)	0	0	90 (7)	12 (1)
食欲不振	90 (14)	12 (2)	0	0	90 (7)	12 (1)
筋骨格系および結合組織障害	88 (14)	14 (2)	0	0	88 (7)	14 (1)
関節痛	55 (9)	9 (1)	0	0	55 (4)	9 (1)
筋痛	76 (12)	13 (2)	0	0	76 (6)	13 (1)
神経系障害	106 (17)	14 (2)	0	0	106 (8)	14 (1)
浮動性めまい	36 (6)	3 (<1)	0	0	36 (3)	3 (<1)
味覚異常	39 (6)	0	0	0	39 (3)	0
頭痛	76 (12)	9 (1)	0	0	76 (6)	9 (1)
嗅神経障害	18 (3)	0	0	0	18 (1)	0
錯感覚	12 (2)	0	0	0	12 (1)	0
精神障害	104 (17)	21 (3)	0	0	104 (8)	21 (2)
不安	6 (1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)	2 (<1)
うつ病	99 (16)	18 (3)	0	0	99 (8)	18 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (2)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	16 (1)	4 (<1)
咳嗽	5 (1)	0	0	0	5 (<1)	0
呼吸困難	10 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	11 (1)	3 (<1)
皮膚および皮下組織障害	53 (8)	7 (1)	0	0	53 (4)	7 (1)
脱毛症	18 (3)	0	0	0	18 (1)	0
剥脱性発疹	33 (5)	4 (1)	0	0	33 (3)	4 (<1)
多汗症	5 (1)	0	0	0	5 (<1)	0

†: 毒性による治験中止又は悪性腫瘍以外の理由による死亡の前後14日以内の有害事象を集計に含めた

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.2.3.1

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.2.1.4.1.2 国内第 I 相試験（P370試験）

有害事象により治験中止した症例の概要を[表2.7.4: 41]に示す。国内 P370試験に組み入れられた9例のうち、有害事象により治験薬の投与を中止した患者は4例であった。その内容は Grade 1の網膜症が2例、Grade 3の ALT 増加及び AST 増加が各1例、Grade 2の食欲減退及び倦怠感が各1例であった。すべての事象は、治験薬の投与中止後に回復した。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 41 有害事象により治験薬の投与を中止した症例の概要（P370 試験）

患者番号	発現時期 (日 目) [†]	有害事象	発現期間 (日)	Grade	重篤性	因果関係	治験薬の 処置	転帰	有害事象発現日の投与状況	
									治験薬	1日あたりの PEG-IFN α -2b 投与量
試験番号=4031-370、施設番号=0001、割付番号=060001、性別=女性、年齢=56歳、治験薬投与中止時までの期間 [‡] =183日										
060001	190	網膜症	109	1	なし	あり	中止	回復	最終投与後 7日	N/A
試験番号=4031-370、施設番号=0001、割付番号=060002、性別=男性、年齢=33歳、治験薬投与中止時までの期間 [‡] =8日										
060002	8	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66	3	なし	あり	中止	回復	PEG-IFN α -2b	360 μ g
	8	アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加	66	3	なし	あり	中止	回復	PEG-IFN α -2b	360 μ g
試験番号=4031-370、施設番号=0002、割付番号=060011、性別=男性、年齢=61歳、治験薬投与中止時までの期間 [‡] =239日										
060011	239	食欲減退	35	2	なし	あり	中止	回復	PEG-IFN α -2b	180 μ g
	239	倦怠感	35	2	なし	あり	中止	回復	PEG-IFN α -2b	180 μ g
試験番号=4031-370、施設番号=0003、割付番号=060021、性別=女性、年齢=24歳、治験薬投与中止時までの期間 [‡] =36日										
060021	56	網膜症	122	1	なし	あり	中止	回復	最終投与後 20日	N/A

[†]: 初回投与開始日から発現日まで

[‡]: 治験薬投与中止までの期間：初回投与開始日から治験薬最終投与日まで

Grades are based on CTCAE ver. 4.0.

[資料5.3.3.2.1: P370] 14.3.2.1.1

2.7.4 臨床的安全性

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

C/I98-135試験では、PEG-IFN α -2b 群の27%（17/63例）が有害事象により治験薬の投与を中止した。中止に至った有害事象の発現例数を[表2.7.4: 42]に示す。2例以上で報告された中止に至った有害事象は、うつ病が3例、注射部位壊死及び無力症が各2例であった。その他の多くの事象は各1例で報告された。

表 2.7.4: 42 治験薬の投与中止に至った有害事象（C/I98-135 試験）

WHO ART	患者数 (%)
	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)
有害事象により中止した患者数	17 (27)
投与部位障害	3 (5)
注射部位壊死	2 (3)
注射部位反応	1 (2)
全身障害	3 (5)
無力症	2 (3)
紅斑	1 (2)
発熱	1 (2)
頭痛	1 (2)
新生物 NOS	1 (2)
中枢神経、および末梢神経系障害	2 (3)
運動失調	1 (2)
痙攣	1 (2)
片麻痺	1 (2)
血液、およびリンパ球障害	1 (2)
白血球数減少	1 (2)
胃腸障害	2 (3)
腹痛	1 (2)
悪心	1 (2)
嘔吐	1 (2)
肝胆管系障害	1 (2)
肝酵素上昇	1 (2)
筋骨格系障害	1 (2)
筋痛	1 (2)
新生物	1 (2)
転移	1 (2)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 42 治験薬の投与中止に至った有害事象（C/I98-135 試験）（続き）

WHO ART	患者数 (%)
	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)
精神障害	3 (5)
うつ病	3 (5)
自殺念慮	1 (2)
皮膚および皮膚付属器障害	1 (2)
皮膚潰瘍形成	1 (2)
白血球細胞および網内系障害	2 (3)
顆粒球減少症	1 (2)
リンパ節症	1 (2)
リンパ球増加症	1 (2)

NOS; not otherwise specified

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.3.2.3.1

2.7.4.2.1.4.1.4 海外第 I 相試験（P04831試験）

P04831試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 43]に示した。PEG-IFN α -2b 群の38%（12/32例）が有害事象により治験薬の投与を中止した。中止に至った有害事象はいずれも1例ずつに認められた。Grade 3以上の中止に至った有害事象は5例（16%）でみられ、好中球減少症、心停止、心房細動、穿孔性虫垂炎及び下肢骨折が各1例（3%）で報告された。このうち、好中球減少症、心房細動及び穿孔性虫垂炎は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.4: 43 治験薬の投与中止に至った有害事象（P04831 試験）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b (n=32)	
	All Grade	Grade 3以上
有害事象により治験中止した患者数 (%)	12 (38)	5 (16)
血液およびリンパ系障害	2 (6)	1 (3)
貧血	1 (3)	0
好中球減少症	1 (3)	1 (3)
心臓障害	3 (9)	2 (6)
心房細動	1 (3)	1 (3)
心停止	1 (3)	1 (3)
上室性頻脈	1 (3)	0

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 43 治験薬の投与中止に至った有害事象（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b (n=32)	
	All Grade	Grade 3以上
眼障害	1 (3)	0
霧視	1 (3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3)	0
疲労	1 (3)	0
感染症および寄生虫症	2 (6)	1 (3)
穿孔性虫垂炎	1 (3)	1 (3)
ブドウ球菌感染	1 (3)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3)	1 (3)
下肢骨折	1 (3)	1 (3)
代謝および栄養障害	1 (3)	0
高トリグリセリド血症	1 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3)	0
そう痒症	1 (3)	0
発疹	1 (3)	0

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.3.2.2: P04831_3] 16.2.7.2

2.7.4.2.1.4.1.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I /II 相試験（C/I97-349試験）

固形がん患者を対象とした C/I97-188試験で治験中止した有害事象の概要を[表2.7.4: 44]に、治験中止した各有害事象の発現例数を[表2.7.4: 46]に示す。PEG-IFN α -2b 投与後有害事象により治験の中止に至った患者は17%（12/70例）であった。3例以上の患者で報告された治験の中止に至る有害事象は、疲労、悪心、嘔吐であり、いずれも6.0又は7.5 μ g/kg 群の患者であった。有害事象による治験中止の12例中11例は、6.0又は7.5 μ g/kg/週の投与を受けた患者であった。

表 2.7.4: 44 治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（C/I97-188 試験）

患者番号 (年齢/性別)	PEG-IFN α -2b 投与量(μ g/kg/週)	投与期間(週)	有害事象 [†]	Grade	因果関係
010 (43/女性)	3.0	4	水腎症	3	Related
			尿路感染	2	Possible
			腎機能不全	3	Possible
			血中クレアチニン増加	3	Possible
			精神状態変化	3	Possible
			代謝性アシドーシス	3	Possible

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 44 治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（C/I97-188 試験）（続き）

患者番号 (年齢/性別)	PEG-IFN α -2b 投与量(μ g/kg/週)	投与期間(週)	有害事象	Grade	因果関係
029 (58/女性)	6.0	1	精神状態変化	3	Related
			悪心	2	Related
			下痢	2	Related
			腎不全	3	Possible
			発熱	2	NS
			脱水	2	Possible
			敗血症	2	Possible
			低カルシウム血症	2	Unrelated
			低カリウム血症	2	NS
			低マグネシウム血症	2	NS
055 (71/男性)	6.0	6	精神状態変化	3	Related
058 (57/女性)	6.0	2	悪心	2	Possible
			嘔吐	2	Possible
			乳房痛	2	Possible
			呼吸困難	2	Possible
			脱水	2	Possible
022 (47/女性)	7.5	5	ビリルビン増加	4	Unrelated
024 (36/女性)	7.5	8	悪心	3	Related
			嘔吐	3	Related
			脱水	3	Related
026 (50/男性)	7.5	2	傾眠	3	Related
			脱水	2	Possible
060 (54/男性)	7.5	1	疲労	2	Probable
			口唇単純ヘルペス	3	Possible
			脱水	3	Possible
061 (58/女性)	7.5	1	発熱	2	Related
			脱水	3	Related
			悪心	3	Related
			嘔吐	3	Related
065 (75/男性)	7.5	1	息切れ	1	Possible
			うつ病	2	Possible
067 (67/男性)	7.5	3	疲労	3	Probable
068 (50/男性)	7.5	3	胸痛	2	Possible
			嘔吐	2	Related
			悪心	2	Related
			浮動性めまい	2	Related
			悪寒	2	Related
			疲労	3	Related
			貧血	2	Related

†: 報告事象名

[資料5.3.3.2.3: C/I97-188] 14.3.2.3.1及び16.2.7.1

C/I97-349試験で治験中止した有害事象の概要を[表2.7.4: 45]に、治験中止した各有害事象の発現例数を[表2.7.4: 46]に示す。C/I97-349試験に移行後、有害事象により治験の中止に至った患者は10%（3/29例）であった。この3例はすべて、7.5 μ g/kg 群の患者であり、治験中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定できないとされた。治験の中止に至った疲労は2例にみら

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

れた。

表 2.7.4: 45 治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（C/I97-349 試験）

患者番号 (年齢/性別)	PEG-IFN α -2b 投与量(μ g/kg/週)	投与期間(週) [†]	有害事象 [‡]	Grade	因果関係
02/035 (51/男性)	7.5	22	疲労 食欲不振	1 1	Possible Possible
03/021 (59/男性)	7.5	34	疲労 体重減少 不眠症	1 1 3	Probable Probable Related
01/031 (63/男性)	7.5	8	関節痛 [§] 関節炎 発疹	3 2 3	Related Probable Related

†: C/I97-349試験での投与期間

‡: 報告事象名

§: 重篤な有害事象

[資料5.3.3.2.4: C/I97-349] 14.3.2.3及び16.2.7.1

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 46 治験薬の投与中止に至った有害事象（C/I97-188 試験及び C/I97-349 試験）

WHO ART	0.75 µg/kg 群		1.5 µg/kg 群		3.0 µg/kg 群		4.5 µg/kg 群		6.0 µg/kg 群		7.5 µg/kg 群	
	C/I97-188 (n=3)	C/I97-349 (n=1)	C/I97-188 (n=3)	C/I97-349 (n=2)	C/I97-188 (n=4)	C/I97-349 (n=2)	C/I97-188 (n=6)	C/I97-349 (n=2)	C/I97-188 (n=29)	C/I97-349 (n=11)	C/I97-188 (n=25)	C/I97-349 (n=11)
有害事象による治験中止例数	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	8	3
全身障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	2
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中枢／末梢神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
意識障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	1
食欲不振	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2 [†]	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 [†]	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 [†]	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 46 試験薬の投与中止に至った有害事象（C/I97-188 試験及び C/I97-349 試験）（続き）

WHO ART	0.75 µg/kg 群		1.5 µg/kg 群		3.0 µg/kg 群		4.5 µg/kg 群		6.0 µg/kg 群		7.5 µg/kg 群	
	C/I97-188 (n=3)	C/I97-349 (n=1)	C/I97-188 (n=3)	C/I97-349 (n=2)	C/I97-188 (n=4)	C/I97-349 (n=2)	C/I97-188 (n=6)	C/I97-349 (n=2)	C/I97-188 (n=29)	C/I97-349 (n=11)	C/I97-188 (n=25)	C/I97-349 (n=11)
筋骨格系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [†]
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
赤血球細胞障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
耐性機構障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [†]	0	0	0
呼吸器系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮膚付属器障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
尿路系障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎機能不全	0	0	0	0	1 [†]	0	0	0	0	0	0	0

†: 重篤な有害事象

[資料5.3.3.2.3: C/I97-188] 14.3.2.3.1及び[資料5.3.3.2.4: C/I97-349] 14.3.2.3

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、PEG-IFN α -2b 投与と関連性のある疲労、精神障害（うつ病）、血液学的有害事象、眼障害に関して EORTC18991試験及び国内第 I 相試験の結果を中心に記載する。また、心血管系及び心臓関連神経系についても上記試験結果を含めて本項で記載する。

2.7.4.2.1.5.1 疲労

疲労は EORTC18991試験を含む悪性黒色腫患者を対象に実施した臨床試験で高頻度にみられた有害事象であり、EORTC18991試験では PEG-IFN α -2b 群の92%（575/627例）で報告された。このうち、Grade 1は24%（151/627例）、Grade 2は52%（327/627例）、Grade 3は14%（89/627例）及び Grade 4は1%（8/627例）であった。重篤な有害事象として報告された疲労は6%（40/627例）であり、このうち Grade 3又は4の重篤な有害事象として報告された疲労は5%（32/627例）であった[表 2.7.4: 34]。

治療期間に対する Grade 2以上の疲労の持続期間の割合を[図2.7.4: 2]及び[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表21に示す。治療期間に対する Grade 2以上の疲労の持続期間の割合は、「投与開始から8週以下」、「8週から6ヵ月」、「6ヵ月以上」の3つの投与期間で、治療期間の40～60%から80～100%まで幅広く報告された。1年を超えて PEG-IFN α -2b が投与された患者の多くは、治療期間に対する Grade 2以上の疲労の持続時間の割合が20%以下であり、投与期間に対する疲労の持続時間の割合が40%以上であった患者はわずかであった。投与期間中疲労が長期にわたり持続した患者も報告された。

国内第 I 相試験（P370試験）において、評価症例数は少ないものの、■■■年■月■日データカットオフ時点で疲労は44.4%（4/9例）認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。これらのうち1例は Grade 3であったが、疲労による治験薬の中止、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

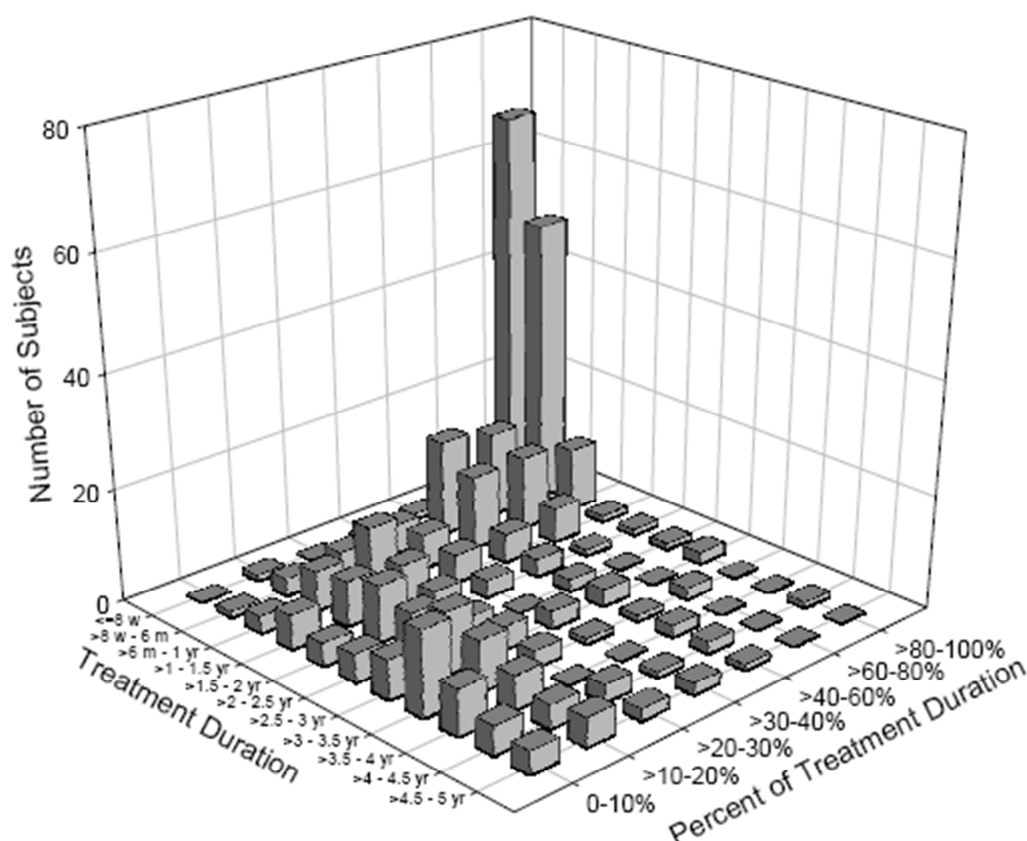


図 2.7.4: 2 治療期間に対する Grade 2 以上の疲労の持続時間の割合（EORTC18991 試験）

2.7.4.2.1.5.2 精神障害

悪性黒色腫患者を対象とした EORTC 18991試験で報告された精神障害に関連する有害事象を、[表2.7.4: 47]に示す。精神障害に関連する有害事象は、PEG-IFN α -2b 群に59%（371/627例）、観察群に26%（161/629例）発現した。神経障害のうち、うつ病の頻度が最も高く、PEG-IFN α -2b 群で57%（359/627例）、観察群で24%（153/629例）であった。PEG-IFN α -2b 群では、38例（6%）が Grade 3、1例（1%未満）は Grade 4であった[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表5。Grade 3以上のうつ病の発現時期は、導入期では3%に、維持期で6%に報告された。重篤な有害事象として報告されたうつ病は、PEG-IFN α -2b 群で10例（2%）、観察群で1例（1%未満）であった。

なお、国内第 I 相試験（P370試験）では、精神障害に関連する有害事象は不眠症が2例で報告されたが、うつ病は報告されなかった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 47 精神障害に関連する有害事象の一覧（EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)			観察群 (n=629)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
精神障害	371 (59)	42 (7)	1 (<1)	161 (26)	2 (<1)	3 (<1)
激越	1 (<1)	0	0	0	0	0
アルコール症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
不安	13 (2)	4 (1)	0	8 (1)	0	0
錯乱状態	3 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
うつ病	359 (57)	38 (6)	1 (<1)	153 (24)	2 (<1)	1 (<1)
多幸気分	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
恐怖	0	0	0	1 (<1)	0	0
幻覚	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
不眠症	15 (2)	1 (<1)	0	5 (1)	0	0
リビドー減退	10 (2)	0	0	0	0	0
パニック発作	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
ストレス	0	0	0	1 (<1)	0	0

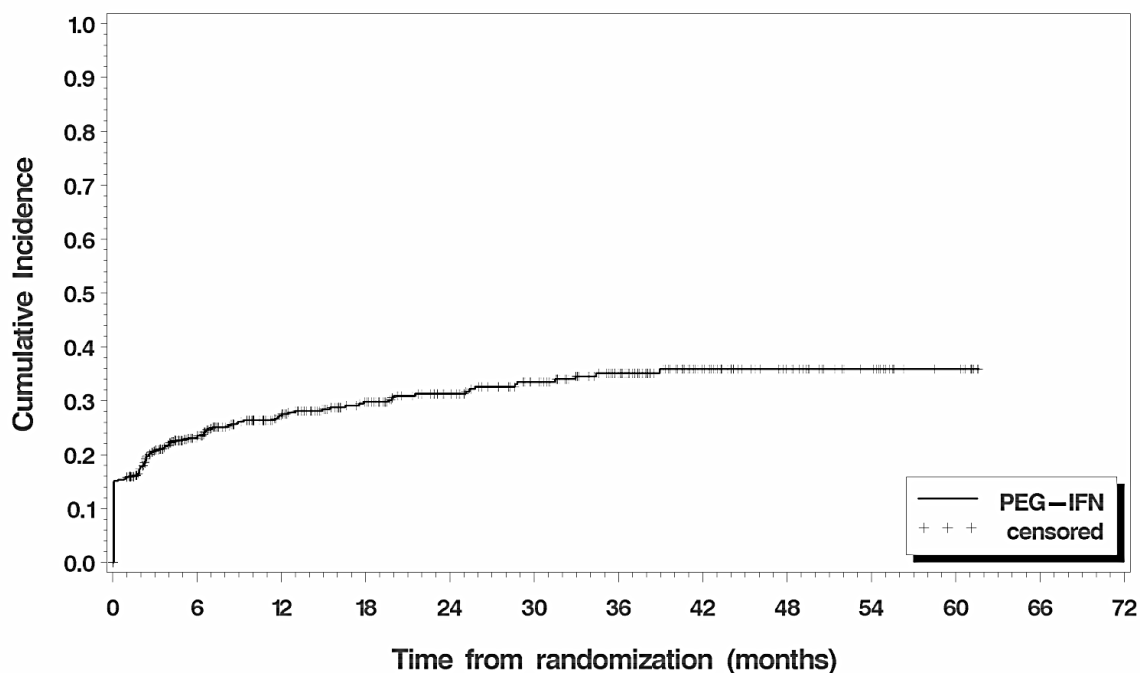
SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.10

EORTC18991 試験の PEG-IFN α -2b 群の患者について、試験期間に対する Grade 2 以上のうつ病の累積発現率を[図 2.7.4: 3]に示す。うつ病の発現は、投与開始から 4 ヶ月まで増加傾向にあるが、4 ヶ月を超えとうつ病の発現率が増加するエビデンスはみられなかった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性



Time is up to 30 days post treatment end date; Events post 30 days are censored.

Start date of an event is assigned to previous visit (or randomization if the event was first reported at the first visit).

図 2.7.4: 3 治験開始以降の累積発現率（Grade 2 以上のうつ病）

EORTC18991試験の PEG-IFN α -2b 群の患者について、治療期間に対する Grade 2以上のうつ病の持続期間の割合を[表2.7.4: 48]及び[図2.7.4: 4]に示す。治療期間に対する Grade 2以上のうつ病の持続期間の割合は、「投与開始から8週以下」、「8週から6ヵ月」、「6ヵ月以上」の3つの投与期間で、治療期間の20～30%から80～100%まで幅広く報告された。1年を超えて PEG-IFN α -2b が投与された患者の多くは、投与期間に対する Grade 2以上のうつ病持続期間の割合が20%以下であり、投与期間に対するうつ病の持続期間の割合が30%以上であった患者はわずかであった。

PEG-IFN α -2b 群の16% (99/627例) でうつ病が治験中止に関連した有害事象として報告された。PEG-IFN α -2b 群で Grade 3又は4のうつ病の発現率は低く、さらに治験中止に至ったと報告された患者は3% (18/627例) と少なかった。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 48 治療期間に対する Grade 2 以上のうつ病の持続期間の割合（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)						
	Grade 2以上のうつ病の持続期間†						
	0-10%	>10-20%	>20-30%	>30-40%	>40-60%	>60-80%	>80-100%
≤ 8週	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)	27 (93)
> 8週 to 6ヵ月	1 (3)	2 (6)	1 (3)	3 (8)	13 (36)	4 (11)	12 (33)
> 6ヵ月 to 1年	2 (8)	1 (4)	5 (20)	4 (16)	7 (28)	5 (20)	1 (4)
> 1年 to 1.5年	3 (16)	9 (47)	2 (11)	2 (11)	2 (11)	1 (5)	0
> 1.5 to 2年	2 (17)	6 (50)	2 (17)	0	2 (17)	0	0
> 2 to 2.5年	2 (29)	3 (43)	2 (29)	0	0	0	0
> 2.5 to 3年	3 (25)	4 (33)	1 (8)	2 (17)	1 (8)	0	1 (8)
> 3 to 3.5年	9 (60)	4 (27)	1 (7)	0	1 (7)	0	0
> 3.5 to 4年	6 (86)	0	0	0	1 (14)	0	0
> 4 to 4.5年	6 (86)	0	0	0	0	0	1 (14)
> 4.5 to 5年	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0

†: Grade 2以上のうつ病の総持続期間=ある有害事象が初めてみられた Visit の前の Visit の翌日から、同じ Grade の当該事象が最後にみられた Visit の翌日までの期間の合計。その同じ Grade の有害事象が Visit 1でみられた場合には、無作為化の翌日から Visit 1までの期間を加算する。その有害事象が同じ Grade で最後の来院時にみられた場合には30日を加算する。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.20

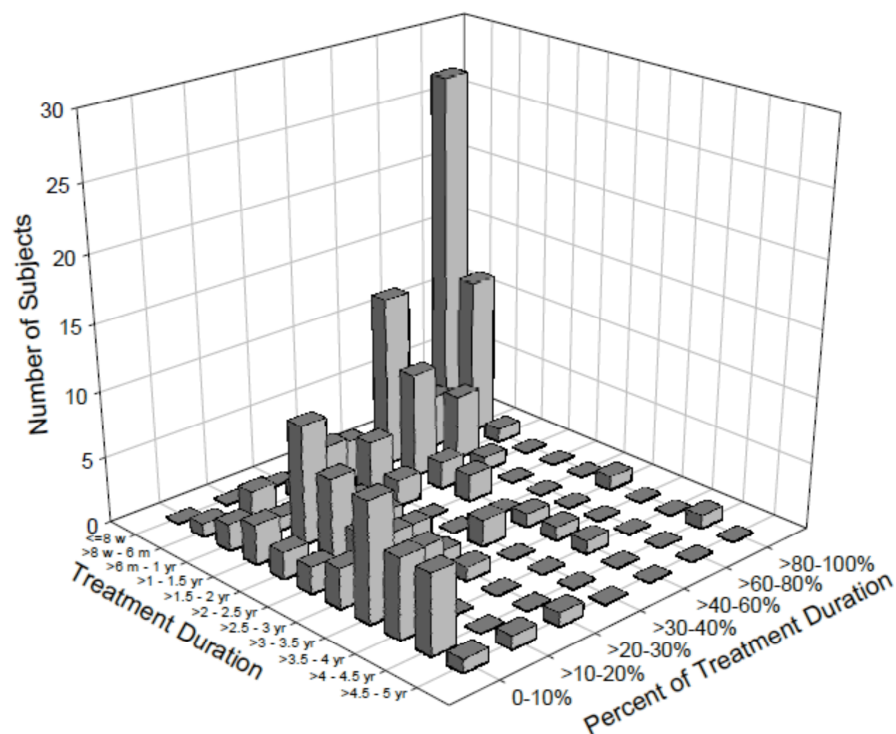


図 2.7.4: 4 治療期間に対する Grade 2 以上のうつ病の持続期間の割合（EORTC18991 試験）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.2.1.5.3 血液学的有害事象

本項で評価するすべての試験は、試験中に定期的に血液学的検査を実施し評価を行った。臨床検査の異常について有害事象とするか否かは、治験担当医師の自由裁量とした。悪性黒色腫患者に対する本剤の安全性評価をする上で主要な試験である EORTC18991試験では、Grade 3又は4の臨床検査値の異常であっても臨床検査値の有害事象として報告されていないことが多く、有害事象として報告された血液学的有害事象と本概要の2.7.4.3.1章で評価した臨床検査値の評価が異なる。

EORTC18991試験で報告された血液学的検査値を NCI-CTC ver. 2.0で評価したところ、ヘモグロ빈は PEG-IFN α -2b 群の患者の93%（567/608例）が Grade 1以下であり、Grade 2又は3のヘモグロビン減少はわずかであった。臨床症状の有害事象として報告された貧血も少なく、PEG-IFN α -2b 群で1%（9/627例）であった。

好中球数減少は、Grade 1が17%、Grade 2が35%、Grade 3が26%であり、Grade 4への悪化も1%（8/620例）で認められた。治療期間に対する Grade 3以上の好中球数減少の持続期間を[表2.7.4: 49]に示す。

治療期間に対する Grade 3以上の好中球数減少の持続期間の割合は、「投与開始から8週以下」、「8週から6ヵ月」、「6ヵ月から1年」の3つの治療期間で、治療期間の0～10%から80～100%まで幅広くみられた。1年を超えて PEG-IFN α -2b が投与された患者の多くは、治療期間に対する Grade 3以上の好中球数減少の持続期間の割合が20%以下であり、治療期間に対する Grade 3以上の好中球数減少の持続期間の割合が30%以上であった患者はわずかであった。

有害事象として報告された好中球減少症は少なく、PEG-IFN α -2b 群で8例（1%）であった。発熱性好中球減少症は PEG-IFN α -2b 群の16例（3%）で報告され、内訳は Grade 3が15例、Grade 4が1例であった[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表5。重篤な有害事象として報告された発熱性好中球減少は、6例に認められた[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表14。治験の中止と時間的に関連がある発熱性好中球減少症は、6例に認められた [表2.7.4: 40]。

表 2.7.4: 49 治療期間に対する Grade 3 以上の好中球数減少の持続期間の割合（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)							
	Grade 3以上の好中球数減少の持続期間 [†]							
	0-10%	>10-20%	>20-30%	>30-40%	>40-60%	>60-80%	>80-100%	Total
≤ 8週	1 (10)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	2 (20)	10 (100)
> 8週 to 6ヵ月	4 (14)	5 (17)	6 (21)	1 (3)	5 (17)	5 (17)	3 (10)	29 (100)
> 6ヵ月 to 1年	3 (10)	9 (30)	9 (30)	2 (7)	2 (7)	2 (7)	3 (10)	30 (100)
> 1 to 1.5年	7 (33)	1 (5)	4 (19)	2 (10)	3 (14)	4 (19)	0	21 (100)
> 1.5 to 2年	6 (43)	2 (14)	2 (14)	0	1 (7)	3 (21)	0	14 (100)
> 2 to 2.5年	6 (46)	2 (15)	1 (8)	1 (8)	3 (23)	0	0	13 (100)
> 2.5 to 3年	7 (58)	2 (17)	1 (8)	0	2 (17)	0	0	12 (100)
> 3 to 3.5年	5 (50)	2 (20)	2 (20)	0	0	0	1 (10)	10 (100)
> 3.5 to 4年	8 (73)	0	2 (18)	0	1 (9)	0	0	11 (100)
> 4 to 4.5年	3 (43)	3 (43)	0	0	1 (14)	0	0	7 (100)
> 4.5 to 5年	2 (40)	2 (40)	1(20)	0	0	0	0	5 (100)

†: 臨床検査値の異常がみられた期間=臨床検査値の異常値が報告された来院日から回復した検査値が報告された来院日までの期間で算出した。

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.4.8

重篤な有害事象として、PEG-IFN α -2b 群で Grade 3又は4の血小板減少症が2例（1%未満）、Grade 3の貧血が2例（1%未満）に認められた[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表14。さらに、PEG-IFN α -2b 群で出血が5例（Grade 3が4例、Grade 4が1例）認められ、このうち Grade 4の1例は重篤な有害事象にも該当した。重篤な有害事象に該当する Grade 4の出血性ショックが1例報告された。

国内第 I 相試験（P370試験）においても血液毒性の有害事象が多く認められ、好中球数減少及び白血球数減少は9例全例で認められ、血小板数減少は55.6%（5/9例）、貧血は22.2%（2/9例）でみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。このうち Grade 3以上は好中球数減少が77.8%（7/9例）、白血球数減少が22.2%（2/9例）であり、Grade 4の事象は認められなかった。また、血液毒性による治験中止例は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4 心血管系有害事象

固形がん及び悪性黒色腫患者を対象とした主要な試験における心血管系有害事象の発現率は比較的低かったが、これらの事象はときに重篤で、Grade 3又は Grade 4であった。PEG-IFN α -2b 群で2件以上発現した Grade 3又は Grade 4の事象として心筋梗塞及び失神が含まれていた。

悪性黒色腫を対象とした EORTC18991試験の PEG-IFN α -2b 群で報告された心血管系の有害事象を[表2.7.4: 50]に示す。EORTC18991試験では、PEG-IFN α -2b 群の3%（19/627例）、観察群の1%（7/629例）に、心臓障害に関連する有害事象が報告された。観察群3例に報告された心筋梗塞を

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

除き、3例以上に報告された心臓障害に関連する有害事象はなかった。重篤な心臓障害の有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で2%（11/627例）、観察群で1%（6/629例）に報告された。血管障害に関連する有害事象は、PEG-IFN α -2b 群の32例（5%）、観察群の33例（5%）にみられた。3例以上に報告された血管障害に関連する有害事象は、PEG-IFN α -2b 群の11例（2%）及び観察群の20例（3%）で報告されたリンパ浮腫のほか、PEG-IFN α -2b 群の4例（1%未満）に潮紅、ほてり及び高血圧がそれぞれ3例（1%未満）にみられた。

EORTC18991試験の2006年3月31日データカットオフ時点で、PEG-IFN α -2b を投与された患者で悪性疾患以外の原因によって死亡した患者は13例（死因が提供されていない死亡例を含む）みられ、このうち4例は心血管系疾患に関連していた。さらに、死因として疾患進行及び心血管系疾患が報告された患者が1例（患者番号5800/480）みられた[2.7.4.2.1.2.1項]。

EORTC18991試験では、PEG-IFN α -2b 群と観察群における心血管系有害事象の発現率に差異はみられなかった。

なお、日本人の悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験（P370試験）では心血管系有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4: 50 心血管系の有害事象（EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)			観察群 (n=629)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
心臓障害	19 (3)	5 (1)	5 (1)	7 (1)	2 (<1)	3 (<1)
不整脈	0	0	0	1 (<1)	0	0
上室性不整脈	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
心房細動	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
徐脈	1 (<1)	0	0	0	0	0
脚ブロック	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
チアノーゼ	2 (<1)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
心筋虚血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
動悸	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心嚢液貯留	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心膜炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
洞性頻脈	1 (<1)	0	0	0	0	0
頻脈	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.4: 50 心血管系の有害事象（EORTC18991 試験）（続き）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)			観察群 (n=629)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
心室機能不全	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
血管障害	32 (5)	4 (1)	4 (1)	33 (5)	5 (1)	1 (<1)
動脈瘤	0	0	0	2 (<1)	0	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (<1)	0	0
動脈疾患	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
循環虚脱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
塞栓症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
潮紅	4 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
ほてり	3 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
高血圧	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
高血圧性クレーゼ	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
リンパ嚢腫	2 (<1)	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	11 (2)	0	0	20 (3)	1 (<1)	0
起立性低血圧	1 (<1)	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
レイノー現象	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
出血性ショック	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
血栓症	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血管炎	1 (<1)	0	0	0	0	0

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.10

2.7.4.2.1.5.5 眼障害

EORTC18991試験において、MedDRA の器官別大分類（SOC）で「眼障害」に区分される有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で4%（26例）、観察群で2%（13例）にみられた。このうち PEG-IFN α -2b 群では視覚障害が3例（1%未満）、視力低下が1例（1%未満）、網膜静脈血栓症が1例に認められた。網膜静脈血栓症は Grade 3で重篤な有害事象であった。Grade 4の事象は認められなかった。この他、Grade 1の網膜症が1例にみられた。

国内第Ⅰ相試験（P370試験）では、MedDRAのSOCで「眼障害」に区分される有害事象は6例に認められた。これらのうち2例がGrade 1の網膜症であり、治験薬の投与中止により回復が認められた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

海外試験及び国内試験で報告された死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の詳細は、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

血液一般検査及び血液生化学検査は、各治験実施計画書で規定するよう、ベースライン時、並びに試験期間中の定期的な来院時に実施された。さらに、治験実施計画書には、CTC AEのGradeに従った白血球、好中球、及び血小板の変動、及び血液生化学的検査値の異常についてPEG-IFN α -2bの休薬、減量及び投与中止に関するガイドラインを規定した。本項では、各臨床検査値をNCI-CTCのGrade別に集計した。評価したデータは、ベースライン後に測定された全測定値のうち、最も悪い値を選択した。

2.7.4.3.1 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）

Grade別の血液学的及び血液生化学的検査値の要約を[表2.7.4: 51]に示す。

血液学的検査値の異常（Grade 1以上）は、ヘモグロビン減少で49%、白血球数減少で62%、好中球数減少で80%、及び血小板数減少で50%であった。いずれも発現率が高い傾向がみられたが、多くの臨床検査値異常はGrade 2以下であった。Grade 3又は4の血液検査値異常は、好中球数減少でGrade 4が1%（8/620例）、Grade 3が26%（163/620例）、白血球数減少でGrade 4が1%未満（1/623例）、Grade 3が9%（59/623例）であった。ヘモグロビン減少及び血小板数減少はGrade 3が各1%（5例）であり、Grade 4は認められなかった。

血液生化学的検査値異常（Grade 1以上）は、AST増加で68%、ALT増加で75%であった。一方、アルカリホファターゼ増加は18%、総ビリルビン増加は16%であり、これらの異常のほとんどはGrade 1であった。2例でGrade 4のAST増加がみられたが、Grade 4のALT増加は認められなかった。

甲状腺検査値を評価したところ、異常値の発現と投与期間との明確な関連性は認められなかった[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表22。甲状腺機能に関連する有害事象は少なく、甲状腺機能低下症がPEG-IFN α -2b群の4例（1%）、甲状腺機能亢進症が6例（1%）で認められた[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表5。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 51 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（EORTC18991 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627) 患者数 (%)
ヘモグロビン濃度 (g/L)	n=608
≥ LLN (Grade 0)	308 (51)
100 to < LLN (Grade 1)	259 (43)
80 to <100 (Grade 2)	36 (6)
65 to <80 (Grade 3)	5 (1)
白血球数 ($10^9/L$)	n=623
≥ LLN (Grade 0)	239 (38)
3 to < LLN (Grade 1)	36 (6)
2 to < 3 (Grade 2)	288 (46)
1 to < 2 (Grade 3)	59 (9)
<1 (Grade 4)	1 (<1)
好中球数 ($10^9/L$)	n=620
≥ 2.0 (Grade 0)	127 (20)
1.5 to < 2.0 (Grade 1)	108 (17)
1.0 to < 1.5 (Grade 2)	214 (35)
0.50 to < 1.0 (Grade 3)	163 (26)
<0.50 (Grade 4)	8 (1)
血小板数 ($10^9/L$)	n=623
≥ LLN (Grade 0)	313 (50)
75 to < LLN (Grade 1)	262 (42)
50 to < 75 (Grade 2)	43 (7)
10 to < 50 (Grade 3)	5 (1)
血清クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$)	n=607
≤ ULN (Grade 0)	556 (92)
> ULN to 1.5 x ULN (Grade 1)	50 (8)
> 1.5 to 3.0 x ULN (Grade 2)	1 (<1)
AST (U/L)	n=568
≤ ULN (Grade 0)	179 (32)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	270 (48)
> 2.5 to 5.0 x ULN (Grade 2)	79 (14)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	38 (7)
> 20.0 x ULN (Grade 4)	2 (<1)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 51 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（EORTC18991 試験）（続き）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627) 患者数 (%)
ALT (U/L)	n=600
≤ ULN (Grade 0)	153 (26)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	278 (46)
> 2.5 to 5.0 x ULN (Grade 2)	112 (19)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	57 (10)
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0
アルカリホスファターゼ (U/L)	n=591
≤ ULN (Grade 0)	482 (82)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	101 (17)
> 2.5 to 5.0 x ULN (Grade 2)	7 (1)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	1 (<1)
総ビリルビン (μ mol/L)	n=594
≤ ULN (Grade 0)	501 (84)
> ULN to 1.5 x ULN (Grade 1)	65 (11)
> 1.5 to 3.0 x ULN (Grade 2)	22 (4)
> 3.0 to 10.0 x ULN (Grade 3)	6 (1)
> 10.0 x ULN (Grade 4)	0

LLN: lower limit of normal range（施設基準値下限）、AST: aspartate transaminase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT: alanine transaminase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、ULN: upper limit of normal range（施設基準値上限）

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.4.1

治療期別（導入期／維持期）の臨床検査値の分布を、[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表23に添付した。好中球数、白血球数、及び血小板数の異常（Grade 1以上）の頻度分布は、導入期と維持期で類似していた。ヘモグロビンの異常は、導入期（Grade 1で39%、Grade 2で1%、Grade 3で1%未満）に比べ、維持期（Grade 1で46%、Grade 2で5%、Grade 3で1%）でより高い傾向にあった。AST 及び ALT 増加の各 Grade の分布は、導入期と維持期で類似していた。総ビリルビン増加は、導入期（Grade 1で5%、Grade 2で1%、Grade 3で1%未満）に比べ、維持期（Grade 1で12%、Grade 2で2%、Grade 3で1%）でより高い傾向にあり、クレアチニン増加も同様の傾向であった（導入期の Grade 1が3%、Grade 2が0%に対して維持期の Grade 1が6%、Grade 2が1%未満）。血液一般検査値及び血液生化学検査値の一覧は、[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表24に添付した。

2.7.4.3.2 国内第 I 相試験（P370試験）

投与8週時点の血液学的検査及び血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表25に添付した。

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

ベースラインの平均値と比較し、投与8週時点で有意な変動（ $p<0.05$ ）がみられた項目は、白血球数、血小板数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、アルブミン、総蛋白、コレステロールであった。ベースラインから比較して平均値の特に著しい減少（ $p<0.001$ ）がみられた項目はナトリウム、白血球数及び血小板数であり、白血球数減少及び血小板数減少は有害事象としても報告された事象であった。白血球数減少又は血小板数減少により治験薬の減量又は休薬を必要とした患者はいなかった。

また、ALT 及び AST でも、ベースラインから比較して平均値の有意な増加がみられた（ $p=0.031$ 及び $p=0.015$ ）。ALT 増加及び AST 増加のため、治験薬を中止した患者は各1例、治験薬の休薬をした患者はそれぞれ2例及び1例であった。いずれの患者も治験薬の中止又は休薬後に回復した。

臨床検査値の変動は多くが一過性であり、休薬又は中止を要することはまれであった。

2.7.4.3.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C/I98-135試験）

Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値の要約を[表2.7.4: 52]に示す。血液学的検査値及び血液生化学的検査値の異常（Grade 1以上）の多くは Grade 1又は Grade 2であった。Grade 3の白血球減少が19%（12/63例）で認められた。このうち、1例（患者番号:54/003）が白血球数減少、顆粒球減少症及びリンパ球増加症で治験を中止した。

AST 及び ALT 増加は、Grade 3がそれぞれ3%（3/62例）、10%（6/62例）で認められたが Grade 4はみられなかった。AST 及び ALT 増加を含む肝酵素上昇により1例（患者番号:23/089）が治験を中止した。

すべての血液一般検査値及び血液生化学検査値の一覧は、[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表26に添付した。

表 2.7.4: 52 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（C/I98-135 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=63) 患者数 (%)
ヘモグロビン濃度 (g/L)	n=63
100 to < LLN (Grade 1)	60 (95)
80 to <100 (Grade 2)	0
65 to <80 (Grade 3)	0
<65 (Grade 4)	0
白血球数 ($10^9/L$)	n=63
3.0 to < LLN (Grade 1)	8 (13)
2.0 to < 3.0 (Grade 2)	38 (60)
1.0 to < 2.0 (Grade 3)	12 (19)
<1.0 (Grade 4)	0

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 52 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（C/I98-135 試験）（続き）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=63) 患者数 (%)
血小板数 ($10^9/L$)	n=63
75 to < LLN (Grade 1)	40 (63)
50 to < 75 (Grade 2)	12 (19)
10 to < 50 (Grade 3)	1 (2)
< 10 (Grade 4)	1 (2)
AST (U/L)	n=62
> ULN to 2.6 x ULN (Grade 1)	38 (61)
> 2.6 to 5.0 x ULN (Grade 2)	15 (24)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	2 (3)
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0
ALT (U/L)	n=62
> ULN to 2.6 x ULN (Grade 1)	22 (35)
> 2.6 to 5.0 x ULN (Grade 2)	24 (39)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	6 (10)
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0
総ビリルビン ($\mu\text{mol/L}$)	n=62
> ULN to 1.5 x ULN (Grade 1)	1 (2)
> 1.5 to 3.0 x ULN (Grade 2)	0
> 3.0 to 10.0 x ULN (Grade 3)	0
> 10.0 x ULN (Grade 4)	0

LLN: lower limit of normal range（施設基準値下限）、AST: aspartate transaminase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT: alanine transaminase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、ULN: upper limit of normal range（施設基準値上限）

[資料5.3.5.1.1: C/I98-135] 14.3.4.1

2.7.4.3.4 海外第 I 相試験（P04831試験）

PK 最終解析時（■■■年■月■日）の Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値の要約を[表 2.7.4: 53]に示す。血液学的検査値及び血液生化学的検査値の異常（Grade 1以上）の多くは Grade 2 以下であった。Grade 4の臨床検査値異常として、好中球数減少及び高トリグリセリド血症が各6%（2/32例）に認められた。Grade 3の臨床検査値異常としては、好中球数減少が47%（15/32例）、白血球数減少が34%（11/32例）、ALT 増加13%（4/32例）、高トリグリセリド血症が9%（3/32例）、AST 増加が6%（2/32例）で認められた。

最終解析時（■■■年■月■日）の被験者ごとのすべての血液一般検査値及び血液生化学的検査値のリストを[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表27に添付した。

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 53 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（P04831 試験）

	PEG-IFN α -2b (n=32) 患者数 (%)
ヘモグロビン濃度 (g/L)	n=32
≥ LLN (Grade 0)	7 (22)
100 to < LLN (Grade 1)	21 (66)
80 to < 100 (Grade 2)	4 (13)
白血球数 ($10^9/L$)	n=32
3 to < LLN (Grade 1)	2 (6)
2 to < 3 (Grade 2)	19 (59)
1 to < 2 (Grade 3)	11 (34)
血小板数 ($10^9/L$)	n=32
≥ LLN (Grade 0)	6 (19)
75 to < LLN (Grade 1)	22 (69)
50 to < 75 (Grade 2)	4 (13)
好中球数 ($10^9/L$)	n=32
1.5 to < 2.0 (Grade 1)	2 (6)
1.0 to < 1.5 (Grade 2)	13 (41)
0.5 to < 1.0 (Grade 3)	15 (47)
< 0.5 (Grade 4)	2 (6)
血清クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$)	n=32
≤ ULN (Grade 0)	31 (97)
> ULN to 1.5 x ULN (Grade 1)	1 (3)
グルコース (mmol/L)	n=32
LLN to ULN (Grade 0)	29 (91)
3.0 to < LLN (Grade 1)	3 (9)
AST (U/L)	n=32
≤ ULN (Grade 0)	3 (9)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	23 (72)
> 2.5 to 5.0 x ULN (Grade 2)	4 (13)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	2 (6)
ALT (U/L)	n=32
≤ ULN (Grade 0)	6 (19)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	13 (41)
> 2.5 to 5.0 x ULN (Grade 2)	9 (28)
> 5.0 to 20.0 x ULN (Grade 3)	4 (13)

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 53 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（P04831 試験）（続き）

	PEG-IFN α -2b (n=32) 患者数 (%)
アルカリホスファターゼ (U/L)	n=32
≤ ULN (Grade 0)	24 (75)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	8 (25)
トリグリセリド (mmol/L)	n=32
≤ ULN (Grade 0)	4 (13)
> ULN to 2.5 x ULN (Grade 1)	14 (44)
> 2.5 to 5.0 x ULN (Grade 2)	9 (28)
> 5.0 to 10.0 x ULN (Grade 3)	3 (9)
> 10.0 x ULN (Grade 4)	2 (6)

LLN: lower limit of normal range（施設基準値下限）、AST: aspartate transaminase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT: alanine transaminase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、ULN: upper limit of normal range（施設基準値上限）

[資料5.3.3.2.2: P04831_2] 14.3.5.2

本試験では、治験実施計画書の規定に従って、入院又は治験薬の用量変更を要する又は医学的に重要な臨床検査値異常は有害事象として報告した。PK 最終解析時（■■■■年■■月■■日）に、本試験で報告された臨床検査値に関する有害事象を[表2.7.4: 54]に示す。比較的良好にみられた臨床検査値の有害事象は、好中球数減少34%（11/32例）、好中球減少症22%（7/32例）、ALT 増加28%（9/32例）、AST 増加19%（6/32例）、及び高トリグリセリド血症13%（4/32例）であった。10%以上のGrade 3又は4の臨床検査値の有害事象は、好中球数減少31%（10/32例）、白血球数減少19%（6/32例）、ALT 増加13%（4/32例）及び高トリグリセリド血症13%（4/32例）でみられた。Grade 3又は4の臨床検査値の有害事象の多くは、治験薬の用量変更により改善した。

表 2.7.4: 54 臨床検査値の有害事象（P04831 試験）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b (n=32) [†]	
	All Grade	Grade 3/4
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (3)	0
白血球減少症	3 (9)	3 (9)
リンパ球減少症	1 (3)	0
好中球減少症	7 (22)	3 (9)
血小板減少症	1 (3)	1 (3)

表 2.7.4: 54 臨床検査値の有害事象（P04831 試験）（続き）

MedDRA ver. 15.0、SOC/PT	患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b (n=32) [†]	
	All Grade	Grade 3/4
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (28)	4 (13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (19)	2 (6)
アミラーゼ増加	1 (3)	1 (3)
血中ビリルビン増加	1 (3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3)	0
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3)	0
リパーゼ増加	1 (3)	1 (3)
好中球数減少	11 (34)	10 (31)
血小板数減少	3 (9)	0
体重減少	3 (9)	0
白血球数減少	8 (25)	6 (19)
代謝および栄養障害		
高トリグリセリド血症	4 (13)	4 (13)
低カルシウム血症	2 (6)	1 (3)

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

[†]: 年 月 日データカットオフ時点でのデータに基づいて集計した。

[資料5.3.3.2.2: P04831_2] 14.3.1.3

2.7.4.3.5 海外第 I 相試験（C/I97-188試験）及び海外第 I /II 相試験（C/I97-349試験）

C/I97-188試験の Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値の要約を[表2.7.4: 55]に示す。血液学的検査値及び血液生化学的検査値の異常の多くは Grade 2以下であった。Grade 4の臨床検査値異常が70例中4例にみられ、総ビリルビン増加2例、好中球数減少及び AST 増加が各1例であり、いずれも投与レベル7.5 μ g/kg の患者であった。高ビリルビン血症の1例は肝転移を有した。投与量レベルが6.0 μ g/kg では、Grade 3の好中球数減少が2例でみられたが、Grade 3の血小板数減少は認められなかった。7.5 μ g/kg の投与レベルでは、Grade 3の血小板数減少が1例でみられた。Peg-IFN α -2b のいずれの投与レベルにおいても、これ以外に Grade 3又は4の血小板数減少は認められなかった。

患者ごとの各臨床検査値の経時的な推移を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表28に、すべての血液一般検査値及び血液生化学的検査値のリストを[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表29に添付した。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 55 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値 (C/I97-188 試験)

	患者数 (%)					
	PEG-IFN α-2b 投与レベル					
	0.75 μg/kg/週 (n=3)	1.5 μg/kg/週 (n=3)	3.0 μg/kg/週 (n=4)	4.5 μg/kg/週 (n=6)	6.0 μg/kg/週 (n=29)	7.5 μg/kg/週 (n=25)
ヘモグロビン濃度 (g/L)						
100 to < LLN (Grade 1)	3 (100)	3 (100)	2 (50)	5 (83)	28 (97)	21 (84)
80 to < 100 (Grade 2)	0	0	0	0	0	0
65 to < 80 (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
< 65 (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
白血球数 (10 ⁹ /L)						
3.0 to < 4.0 (Grade 1)	1 (33)	1 (33)	2 (50)	3 (50)	10 (34)	8 (32)
2.0 to < 3.0 (Grade 2)	0	1 (33)	1 (25)	1 (17)	14 (48)	8 (32)
1.0 to < 2.0 (Grade 3)	0	0	0	0	1 (3)	3 (12)
< 1.0 (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
好中球数 (10 ⁹ /L)						
1.5 to < 1.9 (Grade 1)	1 (33)	1 (33)	0	2 (33)	9 (31)	5 (20)
1.0 to < 1.5 (Grade 2)	0	0	2 (50)	1 (17)	11 (38)	7 (28)
0.5 to < 1.0 (Grade 3)	0	0	1 (25)	0	2 (7)	4 (16)
< 0.5 (Grade 4)	0	0	0	0	0	1 (4)
血小板数 (10 ⁹ /L)						
75 to < LLN (Grade 1)	1 (33)	1 (33)	3 (75)	2 (33)	16 (55)	9 (36)
50 to < 75 (Grade 2)	0	0	0	0	1 (3)	5 (20)
25 to < 50 (Grade 3)	0	0	0	0	0	1 (4)
< 25 (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
AST (U/L)						
< 2.6 x ULN (Grade 1)	1 (33)	2 (67)	3 (75)	1 (17)	12 (41)	17 (68)
2.6 to < 5.0 x ULN (Grade 2)	0	0	0	0	5 (17)	2 (8)
5.0 to < 20.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	1 (4)
ALT (U/L)					(n=20)	(n=21)
< 2.6 x ULN (Grade 1)	0	2 (67)	2 (50)	0	8 (40)	9 (43)
2.6 to < 5.0 x ULN (Grade 2)	1 (33)	0	0	1 (17)	2 (10)	2 (10)
5.0 to < 20.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	1 (5)	0
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 55 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値（C/I97-188 試験）（続き）

	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 投与レベル					
	0.75 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=3)	1.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=3)	3.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=4)	4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=6)	6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=29)	7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=25)
アルカリホスファターゼ (U/L)						
< 2.6 x ULN (Grade 1)	1 (33)	3 (100)	1 (25)	2 (33)	17 (59)	9 (36)
2.6 to < 5.0 x ULN (Grade 2)	0	0	0	0	5 (17)	2 (8)
5.0 to < 20.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	1 (17)	0	1 (4)
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
総ビリルビン ($\mu\text{mol/L}$)						
< 1.5 x ULN (Grade 2)	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
1.5 to 3.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
> 3.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	2 (8)

LLN: lower limit of normal range（施設基準値下限）、AST: aspartate transaminase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT: alanine transaminase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、ULN: upper limit of normal range（施設基準値上限）

[資料5.3.3.2.3: C/I97-188] 14.3.4.1

C/I97-349試験の Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値の要約を[表2.7.4: 56]に示す。全投与レベルのほとんどの患者が何らかの血液学的検査値及び血液生化学的検査値の異常（Grade 1以上）を発現したが、Grade 3又は4の肝機能又は腎機能検査値の異常はみられなかった。Grade 3又は4のヘモグロビン減少はみられなかったが、投与レベル6.0 $\mu\text{g/kg}$ の3例で貧血が重篤な有害事象として報告された。Grade 3又は4の白血球数、好中球数及び血小板数減少が6.0及び7.5 $\mu\text{g/kg}$ の投与量レベルでみられた。

投与レベル7.5 $\mu\text{g/kg}$ の患者のうち、Grade 4の好中球数減少（Week 8の測定値 $0.36 \times 10^9/\text{L}$ ）が1例、Grade 3の白血球数減少、好中球減少及び血小板数減少が各1例にみられた。投与レベル6.0 $\mu\text{g/kg}$ では Grade 4の血液学的検査値の異常はなく、Grade 3の白血球数減少及び好中球数減少が各1例にみられた。

Grade 3又は4の臨床検査値異常の経時的推移を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表30、すべての血液一般検査値及び血液生化学的検査値のリストを[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表31に添付した。

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 56 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値 (C/I97-349 試験)

	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 投与レベル					
	0.75 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=1)	1.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	3.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=11)	7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=11)
ヘモグロビン濃度 (g/L)						
100 to < LLN (Grade 1)	1 (100)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	11 (100)	9 (82)
80 to < 100 (Grade 2)	0	0	0	0	0	0
65 to < 80 (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
< 65 (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
白血球数 ($10^9/\text{L}$)						
3.0 to < 4.0 (Grade 1)	0	1 (50)	1 (50)	1 (50)	3 (27)	2 (18)
2.0 to < 3.0 (Grade 2)	0	0	0	0	5 (45)	5 (45)
1.0 to < 2.0 (Grade 3)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
< 1.0 (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
好中球数 ($10^9/\text{L}$)						
1.5 to 1.9 (Grade 1)	0	0	1 (50)	0	3 (27)	1 (9)
1.0 to < 1.5 (Grade 2)	0	0	1 (50)	1 (50)	3 (27)	2 (18)
0.5 to < 1.0 (Grade 3)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
< 0.5 (Grade 4)	0	0	0	0	0	1 (9)
血小板数 ($10^9/\text{L}$)						
75 to < LLN (Grade 1)	1 (100)	1 (50)	2 (100)	1 (50)	6 (55)	8 (73)
50 to < 75 (Grade 2)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
25 to < 50 (Grade 3)	0	0	0	0	0	1 (9)
< 25 (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
AST (U/L)						
< 2.6 x ULN (Grade 1)	0	0	2 (100)	0	8 (73)	6 (55)
2.6 to < 5.0 x ULN (Grade 2)	1 (100)	0	0	1 (50)	0	0
5.0 to < 20.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
ALT (U/L)	(n=0)	(n=0)			(n=6)	(n=7)
< 2.6 x ULN (Grade 1)	0	0	2 (100)	0	1 (17)	1 (14)
2.6 to < 5.0 x ULN (Grade 2)	0	0	0	0	1 (17)	0
5.0 to < 20.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 56 Grade 別の血液学的及び血液生化学的検査値 (C/I97-349 試験) (続き)

	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 投与レベル					
	0.75 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=1)	1.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	3.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	4.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=2)	6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=11)	7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ (n=11)
アルカリホスファターゼ (U/L)						
< 2.6 x ULN (Grade 1)	0	1 (50)	0	1 (50)	4 (36)	5 (45)
2.6 to < 5.0 x ULN (Grade 2)	0	0	0	0	4 (36)	0
5.0 to < 20.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
> 20.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
総ビリルビン ($\mu\text{mol/L}$)						
< 1.5 x ULN (Grade 2)	0	0	0	1 (50)	2 (18)	2 (18)
1.5 to 3.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
> 3.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0
クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$)						
< 1.5 x ULN (Grade 1)	1 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	4 (36)	5 (45)
1.5 to < 3.1 x ULN (Grade 2)	0	0	0	0	0	0
3.1 to 6.0 x ULN (Grade 3)	0	0	0	0	0	0
> 6.0 x ULN (Grade 4)	0	0	0	0	0	0

LLN: lower limit of normal range (施設基準値下限)、AST: aspartate transaminase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT: alanine transaminase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)、ULN: upper limit of normal range (施設基準値上限)

[資料5.3.3.2.4: C/I97-349] 14.3.4.1

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 海外試験

EORTC18991試験及び P04831試験ではバイタルサインについての情報は収集していないが、試験期間中のバイタルサインの異常のうち、ベースラインからの変化で医学的に重要とされた異常は、有害事象として報告された。EORTC18991試験で報告されたバイタルサインに関連する有害事象としては、体重減少が PEG-IFN α -2b 群で8% (53/627例)、観察群で1% (4/629例) 報告された。このうち Grade 3又は4の体重減少は、PEG-IFN α -2b 群の1例にみられた。

C/I98-135試験については、試験期間中のバイタルサインの異常のうち、ベースラインからの変化で臨床的に重要と判断された異常は、すべて有害事象と判断された (2.7.4.2.1.1.3.2項参照)。C/I97-188試験及び C/I97-349試験では、試験期間中の身体所見及びバイタルサインについて PEG-IFN α -2b による医学的に重要な異常は認められなかった[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表32。

2.7.4.4.2 国内試験（P370試験）

試験期間中のバイタルサイン（体重、坐位血圧 [収縮期血圧／拡張期血圧]、坐位脈拍、腋窩温）のベースラインからの平均変化量は[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表33に添付した。

投与8週後の体重で、ベースラインから比較して平均値で有意な減少がみられた（ $p=0.004$ ）。体重減少のために、1例で治験薬の減量、もう1例で治験薬の休薬が実施された。治験薬を休薬した患者の体重減少は、休薬後に回復した。

2.7.4.4.3 QT/QTc 試験

PEG-IFN α -2b の QTc 間隔への影響を評価するために、非日本人健康被験者39例を対象として PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 単回投与した海外第 I 相試験（P391試験）を実施した[2.7.2.4.1 項]。この試験の結果、PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 単回投与後に臨床的に問題となる QTc 間隔の延長はみられなかった。また、心臓関連又は心電図異常の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、年齢及び性別の内因性要因を EORTC18991試験で評価した。また、腎障害患者に対する影響も記載した。人種、身長、体重、遺伝子多型など、その他の内因性因子別の検討は実施しなかった。また、国内第 I 相試験は9例であったため、日本人患者での内因性要因の検討は実施しなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢

EORTC18991試験で PEG-IFN α -2b 群に割り付けられた患者のうち、65歳未満と65歳以上の患者で発現率に5%以上の差が認められた有害事象を[表2.7.4: 57]に示す。

EORTC18991試験では、65歳以上の患者の割合は全体の10%（64/627例）であり、大多数は65歳未満であった。

有害事象の発現率は、65歳未満で97%、65歳以上で97%であり、同程度であった。これらの有害事象のうち65歳以上で高頻度（5%以上の差異）に報告されたものは、血中アルカリホスファターゼ増加（65歳以上で27%、65歳未満で21%）、味覚異常（48%、36%）、筋痛（70%、64%）、臭神経障害（28%、21%）、及び嘔吐（30%、24%）であった。一方、65歳未満の患者で多く報告された有害事象は、脱毛症（65歳未満で34%、65歳以上で28%）、悪寒（61%、50%）、下痢（36%、20%）、剥脱性発疹（35%、28%）、頭痛（69%、56%）、及び錯感覚（20%、14%）であった。患者数に偏りがあるものの、年齢により有害事象の発現率及び有害事象の内容に差異はみられなかった。

Grade 3又は4の有害事象の発現率は、65歳未満で48%、65歳以上で50%であり、同程度であった。特に疲労（差異：7%）、ALT 増加（差異：3%）、AST 増加（差異：3%）、筋痛（差異：3%）は65歳未満より65歳以上で多く発現し、うつ病は65歳未満に多く（差異：4%）発現した[表2.7.4: 58]。

重篤な有害事象の発現率は、65歳未満で30%、65歳以上で39%であり、65歳以上で多く発現し

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

た。特に疲労（65歳未満で6%、65歳以上で11%）、ALT 増加（3%、6%）、AST 増加（3%、6%）、白血球減少症（1%未満、3%）は65歳以上に多く報告された[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表34。

表 2.7.4: 57 年齢別で発現率に5%以上の差異がある有害事象（PEG-IFN α-2b 群、EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、PT	患者数 (%)		両群間の発現率の差異 (%) A-B
	65歳未満: Group A (n=563)	65歳以上: Group B (n=64)	
有害事象	546 (97)	62 (97)	0
脱毛症	189 (34)	18 (28)	6
血中アルカリホスファターゼ増加	119 (21)	17 (27)	-6
悪寒	343 (61)	32 (50)	11
下痢	204 (36)	13 (20)	16
味覚異常	201 (36)	31 (48)	-12
剥脱性発疹	197 (35)	18 (28)	7
頭痛	391 (69)	36 (56)	13
筋痛	362 (64)	45 (70)	-6
嗅神経障害	121 (21)	18 (28)	-7
錯感覚	112 (20)	9 (14)	6
嘔吐	136 (24)	19 (30)	-6

PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.8

表 2.7.4: 58 年齢別で発現率に3%以上の差異がある Grade 3 又は 4 の有害事象
(PEG-IFN α-2b 群、EORTC18991 試験)

MedDRA ver. 9.1、PT	患者数 (%)		両群間の発現率の差異(%) A-B
	65歳未満: Group A (n=563)	65歳以上: Group B (n=64)	
Grade 3又は4の有害事象	271 (48)	32 (50)	-2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55 (10)	8 (13)	-3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55 (10)	8 (13)	-3
うつ病	37 (7)	2 (3)	4
疲労	83 (15)	14 (22)	-7
発熱性好中球減少症	16 (3)	0	3
筋痛	19 (3)	4 (6)	-3

PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.9

2.7.4 臨床的安全性

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.5.1.2 性別

EORTC18991試験で PEG-IFN α -2b 群に割り付けられた患者のうち、男女の患者で発現率に5%以上の差が認められた有害事象を[表2.7.4: 59]に示す。PEG-IFN α -2b 群の男性は365例、女性は262例であった。有害事象の発現率は、男性が96%、女性が98%であり、同程度であった。高頻度で報告された有害事象のうち、脱毛症及び嘔吐は男性よりも女性（差異：脱毛33%、嘔吐9%）に多く発現し、血中ビリルビン増加は、女性よりも男性（差異14%）に多く発現した。Grade 3又は4の有害事象は、男性48%、女性49%と同程度であったが、関節痛（女性5%、男性2%）及びうつ病（女性8%、男性5%）は男性よりも女性に多く発現し、頭痛は女性（2%）よりも男性（5%）に多く発現した[表2.7.4: 60]。

重篤な有害事象の発現率は、男性28%、女性34%であり、女性に多く発現した。特に疲労は、男性（5%）よりも女性（9%）に多く発現した[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表35。

表 2.7.4: 59 男女別で発現率に 5%以上の差異がある有害事象
(PEG-IFN α -2b 群、EORTC18991 試験)

MedDRA ver. 9.1、PT	患者数 (%)		両群の発現率 の差異(%) (B-A)
	男性: Group A (n=365)	女性: Group B (n=262)	
有害事象	351 (96)	257 (98)	2
脱毛症	71 (19)	136 (52)	33
食欲不振	252 (69)	165 (63)	-6
関節痛	169 (46)	137 (52)	6
血中アルカリホスファターゼ増加	86 (24)	50 (19)	-5
血中ビリルビン増加	70 (19)	12 (5)	-14
悪寒	225 (62)	150 (57)	-5
うつ病	202 (55)	157 (60)	5
下痢	136 (37)	81 (31)	-6
味覚異常	144 (39)	88 (34)	-5
剥脱性発疹	133 (36)	82 (31)	-5
頭痛	241 (66)	186 (71)	5
注射部位反応	208 (57)	166 (63)	6
嘔吐	77 (21)	78 (30)	9

PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.6

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4: 60 男女別で発現率に 3%以上の差異がある Grade 3 又は 4 の有害事象
(PEG-IFN α -2b 群、EORTC18991 試験)

MedDRA ver. 9.1、PT	患者数 (%)		両群の発現率(%) の差異 (B-A)
	男性: Group A (n=365)	女性: Group B (n=262)	
Grade 3 又は 4 の有害事象	175 (48)	128 (49)	1
関節痛	6 (2)	12 (5)	3
うつ病	18 (5)	21 (8)	3
頭痛	18 (5)	6 (2)	-3
発熱	18 (5)	6 (2)	-3

PT: Preferred Term (基本語)

[資料5.3.5.1.2: EORTC18991_1] 4.3.3.1.7

2.7.4.5.1.3 腎障害患者に対する影響

腎障害患者への PEG-IFN α -2b 投与の影響を検討するため、海外で新たに高用量を用いた非日本人腎機能障害患者における薬物動態試験[資料5.3.3.3.1: P350]が実施された。腎機能の程度により分類された3集団（正常な腎機能、中等度及び重度）の腎障害患者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した時の薬物動態及び安全性プロファイルを評価した[2.7.2.2.2 項]。この試験の結果から、悪性黒色腫患者に対する PEG-IFN α -2b 6.0 μ g/kg 投与時にも、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者では、正常な腎機能を有する患者に比べて曝露量が増加する傾向がみられた。

2.7.4.5.2 外因性要因

悪性黒色腫患者を対象として PEG-IFN α -2b の安全性プロファイルに及ぼす外因性因子の影響を検討する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の悪性黒色腫患者に対する正式な薬物相互作用を評価する試験は行われていないが、これまでの C 型慢性肝炎の適応症を目的とした申請資料で提出した P01504試験に加え、新たに海外で非日本人健康成人19例を対象とした薬物動態試験（P392試験）を実施し、より高用量（3 μ g/kg/週、2回投与）での薬物代謝酵素系に及ぼす影響について検討した。P392試験の詳細は[2.7.2.2.3 項]に記載した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

悪性黒色腫患者を対象とした PEG-IFN α -2b の妊娠及び授乳時の使用について特に再評価していない。EORTC18991試験を含む本概要に含む固形がん及び悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験では、妊婦又は授乳婦、試験期間中に避妊する意思のない患者を除外基準として設定した。

2.7.4.5.5 過量投与

悪性黒色腫を対象とした EORTC18991試験において、PEG-IFN α -2b の過量投与が18例（導入期2件、維持期17件）に報告された[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表36。このうち1例は導入期と維持期にそれぞれ過量投与が報告された。過量投与が報告された18例中6例で過量投与に時間的に関連する重篤な有害事象が報告された。

国内第 I 相試験（P370試験）においても過量投与が1例（維持期1件）に報告された。導入期終了後、維持期の初回投与時に3.0 $\mu\text{g/kg}$ を投与すべきところ、導入期の投与量6.0 $\mu\text{g/kg}$ が投与された。この過量投与に時間的に関連すると判断された有害事象はみられなかった（患者番号:060022）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

PEG-IFN α -2b に既知の薬物嗜好又は乱用の可能性はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

PEG-IFN α -2b の週1回投与について離脱症状は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

精神機能の障害あるいは自動車運転能力又は機械操作に対する PEG-IFN α -2b の影響に関する具体的な検討は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

PEG-IFN α -2b は、世界で「慢性 C 型肝炎及び Stage III 悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている。「慢性 C 型肝炎」を適応として、2000年5月25日にヨーロッパ連合で最初に承認されて以降、2013年7月現在、日本を含む98カ国で承認されている。「Stage III 悪性黒色腫」としては、2009年11月24日にスイスで、続いて2011年3月29日にアメリカ合衆国で承認された。2014年7月末時点で、上記以外の国では、アルゼンチン、コロンビア、チリ、ブラジル、ベラルーシ、メキシコにおいて承認されている。

世界における PEG-IFN α -2b の市販後データについて、最新の Periodic Safety Update Report (PSUR)（調査単位期間：2010年7月25日～2013年7月24日）[資料5.3.6.1: PSUR]を基に[2.7.4.6.1 項]に記載した。なお、PSUR は適応症の違いに関わらず PEG-IFN α -2b として1報作成されている。

日本における PEG-IFN α -2b は、2004年10月22日に「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「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）」としてペグイントロン®皮下注用（以下、ペグイントロン）が承認された後、2005年12月22日に『リバビリンとの併用投与で、セログループ I（血中 HCV RNA が高値）以外で「血中 HCV RNA 量が高値の患者」及び「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」』に対する適応追加が承認され、2011年12月22日に「リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」の承認を取得

した。

日本におけるペグイントロンの市販後データについて、最新の第4回安全性定期報告（代償性肝硬変：調査単位期間：2013年1月25日～2013年7月24日）[資料5.3.6.2: JPSUR]及び、再審査申請書（慢性 C 型肝炎）[資料5.3.6.3: 再審査申請資料]の特定使用成績調査等の記述を基に[2.7.4.6.2 項]に記載した。なお、日本においては「Stage III 悪性黒色腫」の適応は取得していないため、市販後の安全性データはない。

なお、本項で用いた MedDRA バージョンは ver. 16.1である。また、1症例で複数の同一 PT の事象を発現した場合、1件として集計した。また、1症例で複数の事象を発現し、その事象が別々の SOC に属する場合、SOC ごとに症例数又は件数をカウントしている。

2.7.4.6.1 世界での使用経験

2.7.4.6.1.1 使用患者数

2010年7月25日～2013年7月24日における Sylatron™の世界各国での総出荷量は、11,191,449 µg であった。各患者が平均80 kg とし、6 µg/kg/週で8週間、その後3 µg/kg/週で252週間投与したとすると、1週あたり35 µg を使用することとなり、推定投与患者数は約876人/年と計算された。

なお、2010年7月25日～2013年7月24日におけるペグイントロンでの総出荷量は、1,185,423,221 µg であった。各患者が平均70 kg とすると、1週あたり105 µg を使用したとなり、投与期間である48週の70%の期間で治療を行ったと仮定すると、推定投与患者数は約35万人/年であった。

2.7.4.6.1.2 副作用発現状況

2010年7月25日～2013年7月24日に自発報告として計20,460件の市販製剤に関する副作用が報告された。また、販売開始～2013年7月24日に自発報告として累計65,684件の市販製剤に関する副作用が報告された。2010年7月25日～2013年7月24日、及び販売開始～2013年7月24日に入手した市販製剤に関する副作用自発報告について、基本語別、重篤・非重篤別の一覧を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表37に示す。なお、自発報告には規制当局及び文献からの報告を含む。

2.7.4.6.1.3 結論

最新 PSUR に記載したデータを分析・検討した結果、現行の企業中核データシート（Company Core Data Sheet；以下、CCDS）の安全性に関する記載は適切であることが裏付けられた。また、PEG-IFN α-2b のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが確認された。

今後も、PEG-IFN α-2b の安全性プロファイルの慎重な監視を継続する。

2.7.4.6.2 国内での使用経験

2.7.4.6.2.1 使用患者数

日本においては、2004年10月22日にペグイントロンとして、「慢性 C 型肝炎（ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量）」の承認を取得し、2004年12月8日に販売を開始した。その後、2005年12月22

日に「慢性 C 型肝炎（ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量以外）」が適応追加となり、さらに2011年12月22日に「代償性肝硬変」の適応が追加となった。

最新の第4回安全性定期報告（代償性肝硬変：調査単位期間：2013年1月25日～2013年7月24日）におけるペグイントロンの日本国内での出荷量は、原体換算量で約26.68 gであった。慢性 C 型肝炎を対象とした特定使用成績調査の平均投与量（3.32 mg）より、推定投与患者数を算出すると、1.6万人・年であった。また、販売開始～2013年7月24日の日本国内での総出荷量は原体換算量で約1,028.91 gであり、推定投与患者数は約31万人に相当する。

2.7.4.6.2.2 副作用発現状況

日本でのペグイントロンの承認日～2013年7月24日に8,959例、28,387件の副作用を含む9,069例、30,083件の有害事象を収集した。この内、2013年1月25日～2013年7月24日に新たに収集した副作用は423例、554件であった。収集した副作用情報について、器官別大分類による集計を[資料 5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表38に添付した。

器官別大分類による副作用件数において、2013年1月25日～2013年7月24日の期間と、ペグイントロンの承認日～2013年1月24日の期間におけるそれぞれの副作用発現状況を比較したところ、発生傾向等、特に問題となる事項は認められなかった。

なお、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の構成比が増加しているが、2013年1月25日～2013年7月24日の期間中、7件中6件が肝癌の報告であった。また、6件中5件は2006年以降の投与症例を集めた同一文献からの報告であり、2013年1月25日～2013年7月24日に肝癌の発生が集中したものではなく、肝癌については慢性 C 型肝炎の進行により発現していることも考えられることから、現時点で特に問題となる事項ではないと考える。

2.7.4.6.2.3 重篤な副作用

2013年1月25日～2013年7月24日に収集した重篤な副作用は152例211件であり、ペグイントロンの承認日～2013年7月24日に収集した重篤な副作用の累計は3,208例5,072件であった。

2013年1月25日～2013年7月24日に収集した既知で重篤な副作用は131例180件であった。ペグイントロンの承認日～2013年7月24日に収集した既知で重篤な副作用の累計は2,856例4,299件であった。ペグイントロンの承認日～2013年7月24日に収集した主な既知で重篤な副作用は貧血410件、発疹200件であった。

本調査単位期間に収集した未知で重篤な副作用は28例31件であった。また、ペグイントロンの承認日から本報告期限日までに収集した未知で重篤な副作用の累計は579例773件であった。

2.7.4.6.2.4 特定使用成績調査（1）（C 型慢性肝炎に対するペグイントロンとレベトールとの併用療法の安全性及び有効性の検討）

「セログループ1かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者に対するペグイントロンとレベトールとの併用療法において、有害事象の発現頻度、安全性に影響を与える要因について把握し、特に(1)高齢者（60歳以上を含む）の安全性について非高齢者との比較検討、(2)血球系の有害事象の

発現頻度について把握、(3)本併用療法の減量・中止の要因を把握し、安全性、有効性の観点から減量・中止基準の妥当性について検討することを目的とし、中央登録方式にて、2005年3月より調査を開始した。ペグイントロン及びレベトール併用療法の再審査申請時まで、119施設より1,077例の調査票を回収し調査は終了した。これらのうち安全性集計対象症例は、本併用療法未実施2例、有害事象有無未記載2例を除いた1,073例とした。

副作用は 1,073 例中 969 例（90.3%）4,987 件の発現であった。主な内訳は、臨床症状として貧血 345 件（32.2%）、発熱 229 件（21.3%）、倦怠感 112 件（10.4%）、そう痒症 104 件（9.7%）、不眠症 101 件（9.4%）、湿疹 62 件（5.8%）、発疹 61 件（5.7%）等であり、臨床検査値異常として白血球数減少 571 件（53.2%）、血小板数減少 430 件（40.1%）、好中球数減少 404 件（37.7%）、ヘモグロビン減少 387 件（36.1%）、赤血球数減少 287 件（26.8%）、ヘマトクリット減少 259 件（24.1%）等であった。

本調査と承認までの状況について器官別大分類の発現頻度を比較した場合、血液およびリンパ系障害が 34.6%、10.4%、肝胆道系障害が 3.2%、0.7%と本調査で高くなった。

本調査で発現が高くなった器官別大分類の詳細の副作用は、いずれも臨床検査値異常に関わる無顆粒球症、貧血、白血球減少症、好中球減少症、肝機能異常、黄疸、肝障害等がほとんどであり、承認までの状況で ALT 増加、AST 増加、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少等が本調査と比較して高頻度であることから副作用の表記による違いにより生じたもので、製造販売後で発現頻度が変化したものではないと考えられた。

重篤な副作用は、1,073 例中 66 例（6.2%）119 件の発現であった。主な内訳は、臨床症状として無顆粒球症、貧血、甲状腺機能亢進症、間質性肺疾患が各 3 件（0.3%）等であり、臨床検査値異常として好中球数減少が 7 件（0.7%）、白血球数減少が 6 件（0.6%）、血小板数減少、赤血球数減少が各 5 件（0.5%）、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少が各 4 件（0.4%）等であった。

因果関係が否定された有害事象は、1,073 例中 75 例（7.0%）135 件の発現であった。主な内訳は、臨床症状として不眠症が 6 件（0.6%）、高血圧が 5 件（0.5%）、鼻咽頭炎、胃炎が各 4 件（0.4%）等であり、臨床検査値異常として AST 増加が 8 件（0.8%）、ALT 増加、血小板数減少が各 7 件（0.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5 件（0.5%）、血中ブドウ糖増加、好中球数減少が各 4 件（0.4%）等であった。

因果関係が否定された重篤な有害事象は、1,073 例中 10 例（0.9%）12 件の発現であった。主な内訳は、肝の悪性新生物、再発肝臓悪性新生物、肺の悪性新生物が各 2 件（0.2%）、口唇及び口腔内癌、出血性素因、腸閉塞、脾嚢胞、胆石症、処置による疼痛が各 1 件（0.1%）であった。

安全性集計対象症例の副作用発現状況を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表39に添付した。

2.7.4.6.2.5 特定使用成績調査（2）[「セログループ1かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者（インターフェロン未治療かつ低ウイルス量の患者を除く）に対するペグイントロンとレベトール併用療法の安全性及び有効性の検討]

「セログループ1かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者（インターフェロン未治療かつ低ウイルス量の患者を除く）に対するペグイントロンとレベトール併用療法の安全性及び有効性

に影響を与える要因について把握するとともに、高齢者（60歳以上を含む）における安全性を検討することを目的とし、中央登録方式にて、2006年2月より調査を開始した。ペグイントロン及びレボトール併用療法の再審査申請時まで、505例の調査票を回収し調査は終了した。これらのうち安全性集計対象症例は、本併用療法未実施2例、契約期間外1例、登録違反1例を除いた501例（77施設）を対象とした。

副作用は 501 例中 396 例（79.0%）1,818 件の発現であった。主な内訳は、臨床症状として貧血が 109 件（21.8%）、発熱が 98 件（19.6%）、倦怠感が 40 件（8.0%）、発疹が 34 件（6.8%）、不眠症、そう痒症が各 33 件（6.6%）等であり、臨床検査値異常として白血球数減少が 209 件（41.7%）、ヘモグロビン減少が 179 件（35.7%）、好中球数減少が 165 件（32.9%）、血小板数減少が 145 件（28.9%）、赤血球数減少が 128 件（25.6%）、ヘマトクリット減少が 111 件（22.2%）等であった。本調査と承認までの状況について器官別大分類の発現頻度を比較した場合、血液およびリンパ系障害が 24.0%、4.8%と本調査で高くなった。本調査で発現が高くなった器官別大分類の詳細の副作用は、臨床症状として貧血、無顆粒球症等がほとんどであり、承認までの状況でヘモグロビン減少、好中球数減少等が本調査と比較して高頻度であることから副作用の表記による違いにより生じたもので、製造販売後で発現頻度が変化したものではないと考えられた。

重篤な副作用は、501 例中 17 例（3.4%）28 件の発現であった。主な内訳は、臨床症状として抑うつ症状が 3 件（0.6%）、不眠症が 2 件（0.4%）等であり、臨床検査値異常として C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少が各 1 件（0.2%）等であった。

因果関係が否定された有害事象は、501 例中 16 例（3.2%）21 件の発現であった。主な内訳は、臨床症状として、肝の悪性新生物が 3 件（0.6%）等であり、臨床検査値異常として、白血球数増加が 2 件（0.4%）等であった。

因果関係が否定された重篤な有害事象は、501 例中 6 例（1.2%）6 件の発現であった。主な内訳は、肝の悪性新生物が 2 件（0.4%）、肺の悪性新生物、大腸癌、イレウス、食道静脈瘤出血が各 1 件（0.2%）であった。

安全性集計対象症例の副作用発現状況を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表39に添付した。

2.7.4.6.2.6 製造販売後臨床試験 [Genotype 1かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者（低体重）を対象とした低用量リバビリン + ペグインターフェロン アルファ-2b 併用投与試験]

2008年1月より試験を開始し、2010年12月に終了した。試験実施施設数30施設（うち5施設では組み入れた被験者はなかった）、試験症例数75例であった。75例中全例に副作用が発現した。重篤な有害事象は、7例（9.3%）であった。自殺企図により1例死亡したが、因果関係は「関連性なし」と判定された。なお、本試験中に1例患者のパートナーの妊娠例があり、切迫流産及び早産児が発現した（上記、重篤な有害事象例に含む）。患者は双生児を出産し、第一子は脳室拡張及び低体重出生児、髄膜瘤が、第二子は低体重出生児がそれぞれ重篤な副作用（上記、有害事象に含まない）として報告された。

安全性集計対象症例の副作用発現状況を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表39に添付した。

2.7.4.6.2.7 特定使用成績調査（C型代償性肝硬変に対するペグイントロンとレベトールとの併用療法の安全性及び有効性の検討）

2012年2月より特定使用成績調査を実施している。契約施設数は196施設、登録症例は264例である。2013年7月24日までの調査において、7例を収集した。

副作用は、7例中6例に発現し、貧血が3件、発疹、好中球数減少が各2件、細菌性肺炎、甲状腺機能低下症、食欲減退、高アミラーゼ血症、頭痛、便秘、血小板数減少が各1件であった。

安全性集計対象症例の副作用発現状況を[資料5.3.5.4.1: CTD2.7.4(安全性)付録]表40に添付した。

2.7.4.6.2.8 結論

日本での承認～第4回安全性定期報告調査単位期間（非代償性肝硬変：2013年1月25日～2013年7月24日）に収集した情報及び、再審査申請書（慢性C型肝炎）の内容、最新のPSURに基づいて総合的に判断し、ペグイントロンの安全性に関して特に問題となる事項はなかった。今後とも情報の収集に努め、ペグイントロンの安全性プロファイルの慎重な監視を継続する。

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

MSD 株式会社

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma.	Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U.	Clin Cancer Res. 2004; 10: 1670-7.
[資料5.4: 9]	Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.	Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH.	J Clin Oncol. 1996; 14: 7-17.
[資料5.4: 24]	Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial.	Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al.	Lancet. 2005; 366: 1189-96.
[資料5.4: 28]	High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190.	Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al.	J Clin Oncol. 2000; 18: 2444-58.
[資料5.4: 29]	Adjuvant therapy of melanoma: at what cost?	Spitler LE.	J Clin Oncol. 2001; 19: 1226-8.
[資料5.4: 30]	Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases.	Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al.	Lancet. 1998; 351: 1905-10.
[資料5.4: 31]	Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma.	Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM Jr, et al.	J Clin Oncol. 1995; 13: 2776-83.
[資料5.4: 32]	Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary Stage II cutaneous melanoma.	Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischler P, et al.	J Clin Oncol. 1998; 16: 1425-9.
[資料5.4: 33]	Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study.	Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al.	Br J Cancer. 2001; 84: 1146-9.
[資料5.4: 34]	Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial.	Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A.	Lancet. 2001; 358: 866-9.
[資料5.4: 35]	Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis.	Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, et al.	J Clin Oncol. 2003; 21: 2883-8.
[資料5.4: 36]	Systematic review of systemic	Verma S, Quirt I,	Cancer. 2006; 106:

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
	adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma.	McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N.	1431-42.
[資料5.4: 37]	Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data.	Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al.	Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 556-67.
[資料5.4: 38]	Pegylated interferon alfa-2b treatment for patients with solid tumors: a Phase I/II study.	Bukowski R, Ernstoff MS, Gore ME, Nemunaitis JJ, Amato R, Gupta SK, et al.	J Clin Oncol. 2002; 20: 3841-9.
[資料5.4: 39]	European approach to adjuvant treatment of intermediate- and high-risk malignant melanoma.	Eggermont AM, Gore M.	Semin Oncol. 2002; 29: 382-8.
[資料5.4: 40]	Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma.	Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al.	J Clin Oncol. 2004; 22: 53-61.

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	6
略号及び用語の定義.....	7
2.7.6.1 臨床試験一覧表.....	9
2.7.6.2 個々の試験の結果.....	12
2.7.6.2.1 日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験 [国内試験] [評価資料] [P370試験 (P08556試験)]	12
2.7.6.2.1.1 試験方法の概要.....	12
2.7.6.2.1.2 患者の内訳.....	15
2.7.6.2.1.3 結果.....	17
2.7.6.2.1.4 結論.....	24
2.7.6.2.2 ハイリスク悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験 [海外試験] [評価資 料] (P04831試験)	26
2.7.6.2.2.1 試験方法の概要.....	26
2.7.6.2.2.2 患者の内訳.....	27
2.7.6.2.2.3 結果.....	29
2.7.6.2.2.4 結論.....	35
2.7.6.2.3 固形がん患者を対象とした第 I 相試験 [海外試験] [参考資料] (C/I97-188 試験)	37
2.7.6.2.3.1 試験方法の概要.....	37
2.7.6.2.3.2 患者の内訳.....	38
2.7.6.2.3.3 結果.....	40
2.7.6.2.3.4 結論.....	48
2.7.6.2.4 固形がん患者を対象とした第 I / II 相試験 (C/I97-188からの継続試験) [海外試験] [参考資料] (C/I97-349試験)	50
2.7.6.2.4.1 試験方法の概要.....	50
2.7.6.2.4.2 患者の内訳.....	51
2.7.6.2.4.3 結果.....	52
2.7.6.2.4.4 結論.....	57
2.7.6.2.5 腎機能障害患者を対象とした単回投与試験 [海外試験] [参考資料] (P350/P05655試験)	58
2.7.6.2.5.1 試験方法の概要.....	58
2.7.6.2.5.2 被験者の内訳.....	60
2.7.6.2.5.3 結果.....	61

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.5.4	結論	63
2.7.6.2.6	健康成人を対象とした薬物代謝酵素系への影響を検討する薬物相互作用試験 [海外試験] [参考資料] (P392試験)	64
2.7.6.2.6.1	試験方法の概要	64
2.7.6.2.6.2	被験者の内訳	68
2.7.6.2.6.3	結果	69
2.7.6.2.6.4	結論	74
2.7.6.2.7	健康被験者を対象とした PEG-IFN α -2b の QTc 間隔への影響を評価する単回投与試験 [海外試験] [参考資料] (P391試験)	75
2.7.6.2.7.1	試験方法の概要	75
2.7.6.2.7.2	被験者の内訳	78
2.7.6.2.7.3	結果	78
2.7.6.2.7.4	結論	79
2.7.6.2.8	Stage III の悪性黒色腫を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験 [海外試験] [参考資料] (C/I98-135試験)	80
2.7.6.2.8.1	試験方法の概要	80
2.7.6.2.8.2	患者の内訳	81
2.7.6.2.8.3	結果	83
2.7.6.2.8.4	結論	95
2.7.6.2.9	Stage III の悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験 [海外試験] [評価資料] (EORTC18991試験)	96
2.7.6.2.9.1	試験方法の概要	96
2.7.6.2.9.2	患者の内訳	98
2.7.6.2.9.3	結果	101
2.7.6.2.9.4	結論	113

表一覧

	頁
表2.7.6.2.1: 1 治験薬の内容（P370試験）	13
表2.7.6.2.1: 2 患者背景（P370試験）	16
表2.7.6.2.1: 3 患者の内訳（P370試験）	16
表2.7.6.2.1: 4 投与期間別症例数（P370試験、導入期）	17
表2.7.6.2.1: 5 投与期間別症例数（P370試験、全投与期間）	17
表2.7.6.2.1: 6 導入期における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370試験）	18
表2.7.6.2.1: 7 全投与期間における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370試験）	18
表2.7.6.2.1: 8 全治療期間におけるすべての有害事象（P370試験）	19
表2.7.6.2.1: 9 全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（P370試験）	21
表2.7.6.2.1: 10 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の 初回及び第8週投与時における血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメー タの要約（P370試験）	23
表2.7.6.2.2: 1 人口統計学的特性の要約（P04831試験）	28
表2.7.6.2.2: 2 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの算術平均値（%CV）（P04831試験）	29
表2.7.6.2.2: 3 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与した後の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの幾何平均及び90%信頼区間 （P04831試験）	29
表2.7.6.2.2: 4 すべての有害事象（基本語別）（P04831試験）	32
表2.7.6.2.2: 5 重篤な有害事象の要約（P04831試験）	35
表2.7.6.2.3: 1 人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性（C/I97-188試験）	39
表2.7.6.2.3: 2 投与期間及び規定投与量の分布（C/I97-188試験）	40
表2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188試験）	41
表2.7.6.2.4: 1 人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性（C/I97-349試験）	52
表2.7.6.2.4: 2 すべての有害事象（C/I97-349試験）	53
表2.7.6.2.5: 1 治験薬の内容（P350／P05655試験）	59
表2.7.6.2.5: 2 被験者の内訳（P350／P05655試験）	60
表2.7.6.2.5: 3 中等度腎機能障害患者及び健康対照被験者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮 下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの統計的比較 （P350／P05655試験）	61
表2.7.6.2.5: 4 重度腎機能障害患者／血液透析実施中の末期腎疾患患者及び健康対照被験者 に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度 の薬物動態パラメータの統計的比較（P350／P05655試験）	62

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表2.7.6.2.6: 1	治験薬の内容（P392試験）	65
表2.7.6.2.6: 2	被験者の内訳（P392試験）	68
表2.7.6.2.6: 3	健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル単回投与後の カフェインの血漿中動態の統計的比較（P392試験）	69
表2.7.6.2.6: 4	健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル単回投与後の ミダゾラムの血漿中動態の統計的比較（P392試験）	70
表2.7.6.2.6: 5	健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル単回投与後の トルブタミドの血漿中動態の統計的比較（P392試験）	71
表2.7.6.2.6: 6	健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル及びデシプラミン単回投与後のデシプラミンの血漿中動態の統計的比較（P392試験）	72
表2.7.6.2.7: 1	治験薬の内容（P391試験）	76
表2.7.6.2.7: 2	被験者の内訳（P391試験）	78
表2.7.6.2.8: 1	人口統計学的特性の要約（C/I98-135試験）	82
表2.7.6.2.8: 2	PEG-IFN α -2b の投与量及び投与期間の概要（C/I98-135試験）	82
表2.7.6.2.8: 3	すべての有害事象及び Grade 3又は4の有害事象の要約（5%以上）（C/I98-135試験）	84
表2.7.6.2.8: 4	すべての副作用及び Grade 3又は4の副作用の要約（C/I98-135試験）	88
表2.7.6.2.8: 5	重篤な有害事象（C/I98-135試験）	95
表2.7.6.2.9: 1	患者背景の要約（EORTC18991試験）	99
表2.7.6.2.9: 2	ベースライン時の疾患特性の要約（EORTC18991試験）	100
表2.7.6.2.9: 3	原発巣及び所属リンパ節の外科的切除の要約（EORTC18991試験）	101
表2.7.6.2.9: 4	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団）（EORTC18991試験）	102
表2.7.6.2.9: 5	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団） 期間ごとのイベント（再発又は死亡）及び打ち切り数（EORTC18991試験）	103
表2.7.6.2.9: 6	独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間のサブグループ解析（EORTC18991試験）	104
表2.7.6.2.9: 7	独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団）（EORTC18991試験）	105
表2.7.6.2.9: 8	独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間のサブグループ解析（EORTC18991試験）	106
表2.7.6.2.9: 9	全生存期間（ITT 集団）（EORTC18991試験）	107
表2.7.6.2.9: 10	全生存期間のサブグループ解析（EORTC18991試験）	108

2.7.6 個々の試験のまとめ

表2.7.6.2.9: 11 全有害事象の発現例数（発現率5%以上）（EORTC18991試験）	110
表2.7.6.2.9: 12 Grade 別の全有害事象の要約（発現率5%以上）（EORTC18991試験）	111
表2.7.6.2.9: 13 死亡例及び死亡理由の要約（EORTC18991試験）	113
表2.7.6.2.9: 14 重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率が2%以上）（EORTC18991試験）	113

図一覧

	頁
図2.7.6.2.1: 1 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度－時間推移（算術平均±標準偏差）（P370試験）	23
図2.7.6.2.1: 2 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度のトラフ値の推移（算術平均及び個体別プロット）（P370試験）	24
図2.7.6.2.2: 1 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与したときの投与後第1、8及び12週の PEG-IFN α -2b の平均血清中濃度推移（P04831試験、データセット1）	30
図2.7.6.2.2: 2 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与したときの投与後第1、8及び12週の AUC _{0-168hr} の個別値（P04831試験、データセット1）	30
図2.7.6.2.9: 1 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Months、ITT 集団）（EORTC18991試験）	102
図2.7.6.2.9: 2 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Months、ITT 集団）（EORTC18991試験）	105
図2.7.6.2.9: 3 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Months、ITT 集団）（EORTC18991試験）	107

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国対がん合同委員会
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AN	allocation number	患者番号
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable sample	投与（0時間）から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity after single dosing	投与（0時間）から無限大時間までの AUC
AUC _{0-168hr}	area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours after dosing	投与（0時間）から投与後168時間までの AUC
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	clearance or apparent clearance	みかけの全身クリアランス
CLss/F	clearance or apparent clearance in steady state	定常状態におけるみかけの全身クリアランス
C _{avg}	average observed serum concentration	平均血清中濃度
C _{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
C _{min}	minimum observed serum concentration	最小血清中濃度
C _{168hr}	serum concentration at 168 hours after dosing	投与後168時間の血清中濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
ESRD	end stage renal disease	末期腎疾患
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
GM	geometric mean	最小二乗幾何平均値
GMR	geometric mean ratio	最小二乗幾何平均値の比
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HQL	health-related quality of life	健康に直接関係する生活の質
HR	hazard ratio	ハザード比

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

略号	定義	
IFN α -2b	interferon alfa-2b	インターフェロン アルファ-2b
IRC	Independent Review Committee	独立レビュー委員会
ITT	intent-to-treat	治療意図に基づく解析
LSM	least square mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIU	million international units	$\times 10^6$ IU（百万国際単位）
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	
NR	not reached	
N1	protocol-defined Stage N1 disease; microscopically node-positive subjects	治験実施計画書で規定した Stage N1 鏡検によりリンパ節病変が認められる 患者
N2	protocol-defined Stage N2 disease; clinically node-positive subjects	治験実施計画書で規定した Stage N2 臨床的にリンパ節病変が認められる患 者
OBS	observation	観察群
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEG-IFN α -2b	pegylated interferon alfa-2b	ペグインターフェロン アルファ-2b
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態の指標
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT
R	accumulation factor	蓄積係数
RFI	recurrence-free interval; relapse-free interval	無再発期間
RFS	recurrence-free survival; relapse-free survival	無再発生存期間
SD	stable disease	病勢安定
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
T _{max}	time to maximum observed serum drug concentration	最高血清中濃度到達時間
TxN1	protocol-defined stage N1 disease	治験実施計画書で規定した Stage N1
TxN2	protocol-defined stage N2 disease	治験実施計画書で規定した Stage N2
t _{1/2}	terminal phase half-life	消失半減期
ULN	upper limit of normal	（施設）基準値上限
V/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	みかけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHO ART	WHO Adverse Reaction Terminology	世界保健機関の副作用用語集
yr(s)	year(s)	年

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与方法、投与経路、投与期間	患者の診断名	患者数	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰ相 (評価)	P370 (P08556) 日本	5.3.3.2.1	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	非盲検 非無作為化	導入期 PEG-IFN α -2b : 6.0 μ g/kg 週1回皮下投与 8週間 維持期 PEG-IFN α -2b : 3.0 μ g/kg 週1回皮下投与 最長252週間	Stage II/III 悪性黒色腫	合計 : 9例	進行中 (年 月 日時点) 中間報告書
第Ⅰ相 (評価)	P04831 アルゼンチン、オーストラリア、米国	5.3.3.2.2	安全性 薬物動態	非盲検 非無作為化	導入期 PEG-IFN α -2b : 6.0 μ g/kg 週1回皮下投与 8週間 維持期 PEG-IFN α -2b : 3.0 μ g/kg 週1回皮下投与 疾患進行又は毒性がみられるまで最長5年間	Stage IIB/III 悪性黒色腫	合計 : 32例	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 (参考)	C/197-188 英国、米国	5.3.3.2.3	安全性 忍容性 薬物動態	2パート 非盲検 非対照 非無作為化 用量漸増反復投与 (パート1 : 用量漸増期) 又は固定用量 (パート2 : 延長期)	<u>パート1</u> PEG-IFN α -2b : 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 μ g/kg 週1回皮下投与 12週間 <u>パート2</u> PEG-IFN α -2b : 6.0又は7.5 μ g/kg 週1回皮下投与 12週間	<u>パート1</u> 固形がん <u>パート2</u> 進行性腎細胞癌	合計 : 70例 <u>パート1</u> 0.75 μ g/kg : 3例 1.5 μ g/kg : 3例 3.0 μ g/kg : 4例 4.5 μ g/kg : 6例 6.0 μ g/kg : 7例 7.5 μ g/kg : 12例 Total : 35例 <u>パート2</u> 6.0 μ g/kg : 22例 7.5 μ g/kg : 13例 Total : 35例	完了 完全な報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与方法、投与経路、投与期間	患者の診断名	患者数	試験の進行状況報告書の種類
第 I/II 相 (参考)	C/I97-349 英国、 米国	5.3.3.2.4	安全性 忍容性 有効性	非盲検 非対照 非無作為化	PEG-IFN α -2b : 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 $\mu\text{g/kg}$ 週1回皮下投与 40週間又は疾患進行まで	固形がん	合計 : 29例 0.75 $\mu\text{g/kg}$: 1例 1.5 $\mu\text{g/kg}$: 2例 3.0 $\mu\text{g/kg}$: 2例 4.5 $\mu\text{g/kg}$: 2例 6.0 $\mu\text{g/kg}$: 11例 7.5 $\mu\text{g/kg}$: 11例	完了 完全な報告書
第 I 相 (参考)	P350 米国	5.3.3.3.1	腎機能障害患者における薬物動態 安全性	並行群間 多施設共同 非盲検 単回投与	PEG-IFN α -2b : 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 皮下投与 単回	健康被験者 中等度腎機能障害患者 重度腎機能障害患者	登録及び完了 : グループ1 : 12例 グループ2 : 7例 グループ3 : 6例	完了 完全な報告書
第 I 相 (参考)	P392 米国	5.3.3.4.1	薬物相互作用 安全性	非盲検 投与順序固定 単施設	第1期 ・ブローブカテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg、トルブタミド500 mg）：単回経口投与（-1日目） ・デシプラミン : 50 mg 単回経口投与（2日目） 第2期 ・PEG-IFN α -2b : 3 $\mu\text{g/kg}$ 単回皮下投与（1及び8日目） ・ブローブカテル（同上）：経口投与（9日目） ・デシプラミン : 50 mg 経口投与（11日目）	健康成人	登録 : 16例 完了 : 13例	完了 完全な報告書
第 I 相 (参考)	P391 米国	5.3.4.1.1	QTc 間隔への影響	非盲検 投与順序固定 単施設	PEG-IFN α -2b : 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 皮下投与 単回	健康成人	登録 : 39例 完了 : 38例	完了 完全な報告書
第 II/III 相 (参考)	C/I98-135 国際共同（ヨーロッパ、米国、チリ、メキシコ、カナダ）	5.3.5.1.1	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 比較対照 無作為化	PEG-IFN α -2b : 6.0 $\mu\text{g/kg}$ 週1回皮下投与 52週間 IFN α -2b : 20 MIU/m ² /日 週5日4週間静脈内投与した後 10 MIU/m ² 週3日皮下投与 104週間	切除後の Stage III 悪性黒色腫	合計 : 126例 PEG-IFN α -2b 6.0 $\mu\text{g/kg}$: 63例 IFN α -2b 20 MIU/m ² 後 10 MIU/m ² : 63例	完了 完全な報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験の種類	治験実施計画書番号 及び実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬、投与方法、 投与経路、投与期間	患者の診断名	患者数	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相 (評価)	EORTC 18991 国際共同 (ヨーロッパ、オーストラリア、イスラエル)	5.3.5.1.2	有効性 安全性	無作為化 非盲検 2群比較	<u>導入期</u> PEG-IFN α -2b : 6.0 μ g/kg 週1回皮下投与 8週間 <u>維持期</u> PEG-IFN α -2b : 3.0 μ g/kg 週1回皮下投与 最長5年間	切除後の Stage III の 悪性黒色腫	合計 : 1,256例 PEG-IFN α -2b 群 : 627例 観察群 : 629例	完了 完全な報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2 個々の試験の結果

2.7.6.2.1 日本人悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験 [国内試験] [評価資料] [P370試験 (P08556試験)]

2.7.6.2.1.1 試験方法の概要

治験責任医師／治験実施施設

■■■■ 他、多施設、4施設

公表文献

該当なし

治験実施期間

■■■■年■■月■■日（第1症例の1週目の来院日）～■■■■年■■月■■日（データカットオフ日）

開発の相

第 I 相

投与期間

導入期として週1回8週間、その後維持期として週1回最長252週間皮下投与する。

主要目的

米国対がん合同委員会（AJCC）分類（2009）で Stage II (T_{2b-4b} , N_0 , M_0) 又は III (T_{any} , $N_{1, 2a, 2b}$, M_0) と診断された日本人悪性黒色腫患者に対して、リンパ節郭清を含む悪性黒色腫病変の完全切除後の術後補助療法としてペグインターフェロン アルファ-2b（PEG-IFN α -2b）を週1回8週間（導入期）投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 1) AJCC 分類（2009）で Stage II 又は III と診断された日本人悪性黒色腫患者に対して、リンパ節郭清を含む悪性黒色腫病変の完全切除後の術後補助療法として PEG-IFN α -2b を維持期に最長252週間投与した際の安全性を評価する。
- 2) PEG-IFN α -2b を8週間投与した際の薬物動態パラメータを得る。

探索的目的

- 1) 治験薬投与中の悪性黒色腫の再発及び遠隔転移に関するデータを収集し、PEG-IFN α -2b の有効性を検討する。
- 2) PEG-IFN α -2b に対する抗体（ADA）及び中和抗体反応の発現を検討する。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験デザイン

AJCC 分類（2009）で Stage II 又は III と診断された日本人悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照第 I 相臨床試験である。

本治験は2つのパート（導入期及び維持期）で構成された。PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回8週間（導入期）皮下投与し、その後維持期として3 μ g/kg を週1回最長252週間皮下投与した。

最初の8週間（導入期）を用量制限毒性（DLT）評価期間とし、DLT は PEG-IFN α -2b の安全性及び忍容性の評価に用いた。投与9週目以降（維持期）は、悪性黒色腫の遠隔転移、容認できない毒性の発現、あるいは患者から中止の申し出があるまで、スケジュールに従って投与を継続した。

用量／バッチ番号

当該治験薬（PEG-IFN α -2b 300 μ g 及び100 μ g バイアル）は米国本社で製造され、MSD 株式会社が輸入し、実施医療機関へ提供した。本治験に用いられた治験薬の剤型、力価、ロット番号、包装番号等を[表2.7.6.2.1: 1]に示す。

表 2.7.6.2.1: 1 治験薬の内容（P370 試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号	有効期限
PEG-IFN α -2b	凍結乾燥粉末	100 μ g	GL00000553	GL00001070	
PEG-IFN α -2b	凍結乾燥粉末	300 μ g	GL00000468	GL00001071	

導入期として6 μ g/kg を週1回8週間皮下投与後、維持期として3 μ g/kg を週1回最長252週間皮下投与する。

診断／組入れ基準

選択基準：

- 1) 治験参加開始前に書面による同意を得ることができる患者
- 2) 20歳以上75歳未満の患者
- 3) 組織学的に AJCC 分類（2009）で Stage II 又は III の悪性黒色腫であることが確認されている患者
- 4) 原発巣周囲に適切な切除マージンを有する患者
- 5) 治験薬の投与開始前84日以内にリンパ節郭清術を含む悪性黒色腫病変の完全切除を実施された患者
- 6) 肝臓、腎臓及び骨髄が十分に機能し、治験薬の投与開始前4週間以内の臨床検査値が以下の基準を満たす患者

骨髄機能に関する基準:

- (1) 白血球数：3,000 / μ L 以上
- (2) 絶対好中球数：1,500 / μ L 以上
- (3) 血小板数：100,000 / μ L を超える
- (4) ヘモグロビン：9 g/dL 以上又は5.6 mmol/L 以上

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

腎及び肝機能に関する基準:

- (1) 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満又は140 μ mol/L 未満
 - (2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：施設基準値上限（ULN）の2倍未満
- 7) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が0又は1の患者
 - 8) 投与及び来院スケジュールを遵守できる患者
 - 9) 妊娠の可能性のある女性の場合、治験薬の初回投与前72時間以内に実施した妊娠検査（尿又は血清）が陰性である患者。尿の検査が陽性又は疑陽性の場合は、血清による妊娠検査を実施すること。
 - 10) 妊娠の可能性のある（最終月経から1年以上経過していない、又は外科的に不妊の状態ではない）女性の場合、治験期間中及び最終投与の30日後まで、二重の避妊方法を使用すること、外科的に不妊の状態にあること、又は異性間交渉を行わないことに同意する患者又は男性患者の場合は、治験薬初回投与から治験薬最終投与の90日後まで、適切な避妊方法を使用することに同意する患者
 - 11) 薬理遺伝学解析に参加するため薬理遺伝学検査の書面による同意を得ることができ、投与及び来院スケジュールを遵守できる患者
- 注意：薬理遺伝学検査に対する書面による同意を得られない患者も治験に参加することができるが、薬理遺伝学検査のための採血は実施しない。

評価基準

安全性

Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver. 4.0に従い Grade 化した毒性（毒性の評価には、発現頻度、持続期間、Grade 及び毒性発現までの時間を含む）。報告された有害事象、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、心電図（ECG）、バイタルサイン、ECOG PS 及び身体所見

薬物動態

血清中 PEG-IFN α -2b 濃度及び薬物動態パラメータ〔血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血清中濃度（ C_{max} ）、最高血清中濃度到達時間（ T_{max} ）、可能であれば終末相の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）、みかけの全身クリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（V/F）及び AUC 比に基づく累積係数（R）〕。

有効性

治験薬投与期間中の無再発生存期間（RFS）及び無遠隔転移生存期間（DMFS）。ADA 及び中和抗体の発現。

統計計画及び解析

安全性

DLT 評価期間（初回投与後 8 週間）に発現した DLT を表に要約し、DLT 発現率の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を計算した。また、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現するまでの時間及び持続時間に関する要約統計量（平均値、標準偏差、中央値及び範囲）を示した。すべての有害事象は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに、1 件以上発現した症例数（%）として表に要約した。さらに、血液一般検査、血液生化学的検査、尿検査、ECG、バイタルサイン及び ECOG PS を要約した。欠損値の補完は行わなかった。

薬物動態

AUC、 C_{max} 及び T_{max} の要約統計量（幾何平均、幾何平均に基づく変動係数、中央値及び範囲）を算出し、薬物動態プロファイルに関して、適切なプロットを作成した。また、他の薬物動態パラメータ（ $t_{1/2}$ 、CL/F、V/F 及び R）も解析した。薬理遺伝学の遺伝子マーカーと薬物動態（PK）／薬力学（PD）の相関に関する探索的解析は行わなかった。欠損値の補完は行わなかった。

有効性

RFS 及び DMFS を算出した。また、ADA 及び中和抗体の発現を要約した。欠損値の補完は行わなかった。

2.7.6.2.1.2 患者の内訳

患者背景を[表2.7.6.2.1: 2]に示す。本治験に組み入れられた患者の年齢は24～61歳で、性別は、男性5例、女性4例であった。いずれも悪性黒色腫の患者で、AJCC 分類（2009）で3例が Stage II、6例が Stage III であった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.1: 2 患者背景（P370 試験）

登録症例数 (n, %)	9 (100.0)
性別 (n, %)	
男性	5 (55.6)
女性	4 (44.4)
年齢 (yr)	
平均 (SD)	43.3 (13.7)
中央値	46.0
範囲	24～61
年齢 (yr; n, %)	
<65	9 (100.0)
ECOG PS (n, %)	
0	8 (88.9)
1	1 (11.1)
登録時の stage (n, %)	
IIB	2 (22.2)
IIC	1 (11.1)
IIIA	2 (22.2)
IIIB	4 (44.4)
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、PS : performance status、SD : 標準偏差、yr : 年	

治験薬が投与された患者の内訳を[表2.7.6.2.1: 3]に示す。データカットオフ日時点で4例が有害事象により中止し、5例が治験薬の投与を継続している。

表 2.7.6.2.1: 3 患者の内訳（P370 試験）

	患者数 (%)
治験薬が投与された症例	9 (100.0)
試験の継続状況	
中止症例	4 (44.4)
有害事象による中止	4 (44.4)
継続症例	5 (55.6)
治験実施計画書のマイルストーン	
維持期へ移行した症例	7 (77.8)
維持期へ移行しなかった症例	2 (22.2)
患者は1回のみカウントされる。 治験実施計画書のマイルストーンは最新の継続状況の記録に基づいている。 継続症例：カットオフ時点で、中止の記録がなかった症例	

投与量の要約

導入期及び全投与期間の投与期間別症例数をそれぞれ[表 2.7.6.2.1: 4]、[表 2.7.6.2.1: 5]に示す。投与期間は PEG-IFN α -2b の実投与日数を示し、用量変更により複数の用量が投与された患者は Any Dose の行で 1 回のみ集計した。導入期における PEG-IFN α -2b の平均投与期間は 47.4 日（範囲：14～56 日）、全投与期間における PEG-IFN α -2b の平均投与期間は 154.8 日（範囲：14～280 日）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

導入期では、すべての患者の治験薬投与率は75%以上であり、遵守状況に問題はなかった。維持期では、患者番号060011が食欲減退及び悪心等の有害事象のため治験薬を休薬し、投与率が75%未満となったが、そのほかの患者の投与状況に問題はなかった。

表 2.7.6.2.1: 4 投与期間別症例数（P370 試験、導入期）

投与期間 投与量	≤28days	≥29days	患者数	投与期間範囲	平均投与期間
Any Dose	1	8	9	14 to 56 days	47.4 days
0 to 100 µg	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
>100 to 200 µg	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
>200 to 300 µg	1	1	2	28 to 56 days	42.0 days
>300 to 400 µg	2	1	3	14 to 42 days	23.3 days
>400 µg	0	5	5	49 to 56 days	54.6 days

投与を受けた患者を、1回あたりの投与量ごとに集計した。
投与期間は投与1回あたり7日間として算出した。

表 2.7.6.2.1: 5 投与期間別症例数（P370 試験、全投与期間）

投与期間 投与量	≤189days	≥190days	患者数	投与期間範囲	平均投与期間
Any Dose	5	4	9	14 to 280 days	154.8 days
0 to 100 µg	1	0	1	49 to 49 days	49.0 days
>100 to 200 µg	4	1	5	42 to 224 days	105.0 days
>200 to 300 µg	6	0	6	7 to 175 days	79.3 days
>300 to 400 µg	3	0	3	14 to 42 days	23.3 days
>400 µg	5	0	5	49 to 56 days	54.6 days

投与を受けた患者を、1回あたりの投与量ごとに集計した。
投与期間は投与1回あたり7日間として算出した。

2.7.6.2.1.3 結果

2.7.6.2.1.3.1 安全性

PEG-IFN α-2b 6 µg/kg を週1回投与された9例のうち、2例（患者060002及び患者060021）に DLT が認められた。患者060002に認められた DLT は、Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加であった。本症例では、Week 2来院時に Grade 1 の ALT 増加及び AST 増加が報告されたが、治験薬休薬後、Grade 3 に増悪した。また患者060021に認められた DLT は、Grade 3 の ALT 増加及び Grade 1 の網膜症であった。ALT 増加は治験薬休薬後に、網膜症は治験薬中止後に回復した。

導入期及び全投与期間の有害事象の要約をそれぞれ[表2.7.6.2.1: 6]、[表2.7.6.2.1: 7]に示す。全投与期間で、9例全例に有害事象及び副作用が発現したが、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象により治験を中止した患者は、4例（導入期2例、維持期2例）であった。また、死亡例はみられなかった（データカットオフ日時点）。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.1: 6 導入期における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370 試験）

	患者数 (%)
組入れ患者数	9 (100.0)
有害事象あり	9 (100.0)
有害事象なし	0 (0.0)
副作用	9 (100.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
有害事象による中止	2 (22.2)
副作用による中止	2 (22.2)
重篤な有害事象による中止	0 (0.0)
重篤な副作用による中止	0 (0.0)

表 2.7.6.2.1: 7 全投与期間における有害事象の要約（安全性解析対象例、P370 試験）

	患者数 (%)
組入れ患者数	9 (100.0)
有害事象あり	9 (100.0)
有害事象なし	0 (0.0)
副作用	9 (100.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
有害事象による中止	4 (44.4)
副作用による中止	4 (44.4)
重篤な有害事象による中止	0 (0.0)
重篤な副作用による中止	0 (0.0)

試験期間中に発現したすべての有害事象を[表2.7.6.2.1: 8]に示す。全治療期間において、高頻度（50%以上）に発現した有害事象は、発熱、好中球数減少及び白血球数減少が各9例、関節痛、ALT 増加及び AST 増加が各8例、悪心、悪寒、注射部位反応及び倦怠感が各6例、筋肉痛、頭痛、血小板数減少及び体重減少が各5例であった。精神障害として、不眠症が2例に認められたが、いずれも軽症（Grade 1）であった。その他うつ病及びその他の精神障害の徴候／症状は認められなかった。

試験期間中に発現した副作用を[表2.7.6.2.1: 9]に示す。9例全例に副作用が発現した。50%以上の患者に発現した副作用は、発熱、好中球数減少及び白血球数減少が各9例、関節痛、ALT 増加及び AST 増加が各8例、倦怠感及び悪寒が各6例、筋肉痛、血小板数減少及び体重減少が各5例であった。

試験期間中、9例中8例に Grade 3以上の有害事象が発現した。Grade 3の有害事象は、好中球数減少が7例、高トリグリセリド血症、ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少が各2例、疲労が1例に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかったため、すべての Grade 3以上の有害事象は副作用と判断された。

本試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。また、死亡例もなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬の投与中止に至った有害事象は4例に認められ、その内容は患者060001及び060021に発現した Grade 1の網膜症、患者060002に発現した Grade 3の ALT 増加及び Grade 3の AST 増加、患者060011に発現した Grade 2の食欲減退及び Grade 2の倦怠感であった。すべての事象は、治験薬の投与中止後に回復した。

また、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は4例に認められ、その内容は患者060011に発現した食欲減退、倦怠感、悪心及び体重減少、患者060012に発現した ALT 増加、AST 増加、斑状丘疹状皮疹及び体重減少、患者060021に発現した ALT 増加、患者060022に発現した高トリグリセリド血症であった。患者060012に発現した体重減少を除くすべての事象は、治験薬の減量又は休薬後に回復した。

表 2.7.6.2.1: 8 全治療期間におけるすべての有害事象（P370 試験）

MedDRA ver.16.1	患者数 (%)
有害事象発現例数	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (22.2)
貧血	2 (22.2)
耳および迷路障害	1 (11.1)
耳鳴	1 (11.1)
頭位性回転性めまい	1 (11.1)
眼障害	6 (66.7)
結膜炎	2 (22.2)
眼痛	1 (11.1)
羞明	1 (11.1)
点状角膜炎	2 (22.2)
網膜症	2 (22.2)
硝子体浮遊物	1 (11.1)
胃腸障害	7 (77.8)
上腹部痛	1 (11.1)
アフタ性口内炎	1 (11.1)
便秘	2 (22.2)
下痢	2 (22.2)
消化不良	1 (11.1)
悪心	6 (66.7)
歯周病	1 (11.1)
口内炎	3 (33.3)
嘔吐	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (100.0)
悪寒	6 (66.7)
疲労	4 (44.4)
注射部位紅斑	2 (22.2)
注射部位漏出	1 (11.1)
注射部位そう痒感	2 (22.2)
注射部位反応	6 (66.7)
倦怠感	6 (66.7)
末梢性浮腫	1 (11.1)
発熱	9 (100.0)
感染症および寄生虫症	4 (44.4)
アデノイド咽頭炎	1 (11.1)
膀胱炎	1 (11.1)
細菌性胃腸炎	1 (11.1)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.1: 8 全治療期間におけるすべての有害事象（P370 試験）（つづき）

MedDRA ver.16.1	患者数 (%)
歯肉炎	1 (11.1)
歯冠周囲炎	1 (11.1)
上気道感染	3 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3)
偶発的過量投与	1 (11.1)
裂傷	1 (11.1)
処置による疼痛	1 (11.1)
臨床検査	9 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (88.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (88.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)
リンパ球数減少	2 (22.2)
好中球数減少	9 (100.0)
血小板数減少	5 (55.6)
体重減少	5 (55.6)
白血球数減少	9 (100.0)
代謝および栄養障害	7 (77.8)
食欲減退	4 (44.4)
耐糖能障害	1 (11.1)
高血糖	2 (22.2)
高トリグリセリド血症	4 (44.4)
低アルブミン血症	1 (11.1)
低カルシウム血症	2 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (88.9)
関節痛	8 (88.9)
筋肉痛	5 (55.6)
神経系障害	6 (66.7)
浮動性めまい	2 (22.2)
味覚異常	1 (11.1)
頭痛	5 (55.6)
精神障害	2 (22.2)
不眠症	2 (22.2)
生殖系および乳房障害	1 (11.1)
月経困難症	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4)
咳嗽	2 (22.2)
鼻出血	1 (11.1)
口腔咽頭痛	2 (22.2)
咽頭の炎症	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (88.9)
脱毛症	3 (33.3)
薬疹	1 (11.1)
皮膚乾燥	1 (11.1)
そう痒症	1 (11.1)
発疹	1 (11.1)
斑状丘疹状皮疹	2 (22.2)
脂漏性皮膚炎	1 (11.1)
蕁麻疹	1 (11.1)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.1: 9 全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（P370 試験）

MedDRA ver.16.1	患者数 (%)
組入れ患者数	9 (100.0)
副作用あり	9 (100.0)
副作用なし	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (22.2)
貧血	2 (22.2)
眼障害	4 (44.4)
結膜炎	1 (11.1)
眼痛	1 (11.1)
羞明	1 (11.1)
網膜症	2 (22.2)
胃腸障害	6 (66.7)
アフタ性口内炎	1 (11.1)
便秘	2 (22.2)
下痢	1 (11.1)
消化不良	1 (11.1)
悪心	3 (33.3)
口内炎	2 (22.2)
嘔吐	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (100.0)
悪寒	6 (66.7)
疲労	4 (44.4)
注射部位紅斑	2 (22.2)
注射部位そう痒感	2 (22.2)
注射部位反応	4 (44.4)
倦怠感	6 (66.7)
発熱	9 (100.0)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)
アデノイド咽頭炎	1 (11.1)
歯肉炎	1 (11.1)
歯冠周囲炎	1 (11.1)
臨床検査	9 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (88.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (88.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)
リンパ球数減少	2 (22.2)
好中球数減少	9 (100.0)
血小板数減少	5 (55.6)
体重減少	5 (55.6)
白血球数減少	9 (100.0)
代謝および栄養障害	6 (66.7)
食欲減退	4 (44.4)
高血糖	1 (11.1)
高トリグリセリド血症	4 (44.4)
低アルブミン血症	1 (11.1)
低カルシウム血症	2 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (88.9)
関節痛	8 (88.9)
筋肉痛	5 (55.6)
神経系障害	5 (55.6)
浮動性めまい	1 (11.1)
味覚異常	1 (11.1)
頭痛	4 (44.4)
精神障害	1 (11.1)
不眠症	1 (11.1)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.1: 9 全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（P370 試験）（つづき）

MedDRA ver.16.1	患者数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3)
咳嗽	1 (11.1)
鼻出血	1 (11.1)
口腔咽頭痛	2 (22.2)
咽頭の炎症	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (66.7)
脱毛症	3 (33.3)
皮膚乾燥	1 (11.1)
そう痒症	1 (11.1)
発疹	1 (11.1)
脂漏性皮膚炎	1 (11.1)
蕁麻疹	1 (11.1)

2.7.6.2.1.3.2 薬物動態

日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週1回反復皮下投与した際の初回及び第8週投与時における血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.1: 10]に要約する。また、初回及び第8週投与時の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度－時間推移を[図2.7.6.2.1: 1]に、トラフ値の推移を[図2.7.6.2.1: 2]にそれぞれ示す。

投与1週目及び8週目の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度はいずれも初回測定時点である24時間から72時間にかけて最高値を示し、以後、最終測定時点である168時間まで一様に低下した[図2.7.6.2.1: 1]。1週目及び8週目の T_{max} （中央値）はそれぞれ23.6及び23.7時間、 $t_{1/2}$ （幾何平均）はそれぞれ46.1及び61.8時間であった。

投与1週目及び8週目の C_{max} （幾何平均）はそれぞれ2252及び3338 pg/mL、 C_{168hr} （幾何平均）はそれぞれ330及び702 pg/mL であった。トラフ値（ C_{168hr} ）については、第7週以降、明らかな上昇を認めず、定常状態に到達していることが推定された[図2.7.6.2.1: 2]。投与1週目及び8週目の $AUC_{0-168hr}$ （幾何平均）はそれぞれ195173及び306909 pg·hr/mL であり、AUC 比に基づく R（ $AUC_{0-168hr}$ Week 8 / $AUC_{0-168hr}$ Week 1）の算術平均は1.78であった。全身曝露の個体間変動は中等度～高度であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$ について算出した幾何平均に基づく変動係数はそれぞれ35～52%及び25～44%であった。

CL/F（第1週）及び CLss/F（第8週）の幾何平均はそれぞれ26.9及び19.5 mL/hr/kg であり、第1週と比較して第8週では若干低値を示した。V/F（幾何平均）はそれぞれ1787（第1週）及び1743（第8週）mL/kg であり、反復投与の前後でほぼ同様の値を示した。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.1: 10 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の
初回及び第 8 週投与時における血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの要約
(P370 試験)

週	投与量 (μ g/kg)	n	T _{max} [†] (hr)	C _{max} (pg/mL)	C _{168hr} (pg/mL)	AUC _{0-168hr} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	V/F (mL/kg)	R [‡]
1	6	9	23.6 [22.5-71.9]	2252 (35)	330 (104)	195173 [¶] (44)	46.1 [¶] (35)	26.9 [¶] (49)	1787 [¶] (43)	NA
8	6	7 [§]	23.9 [22.4-47.8]	3078 (53)	719 (36)	295233 (25)	65.3 (36)	20.3 (25)	1915 (60)	1.67 [#] (53)
		6	23.7 [22.4-47.8]	3338 (52)	702 (39)	306909 (25)	61.8 (35)	19.5 (25)	1743 (58)	1.78 ^{††} (49)

幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
[†]：中央値 [最小値－最大値]
[‡]：算術平均（%CV）
[§]：第8週目の投与が実施されなかった2例（患者060002及び060021）を除外
^{||}：さらに、第7週の投与が実施されなかった1例（患者060012）を除外
[¶]：n=8、[#]：n=6、^{††}：n=5
NA：not applicable

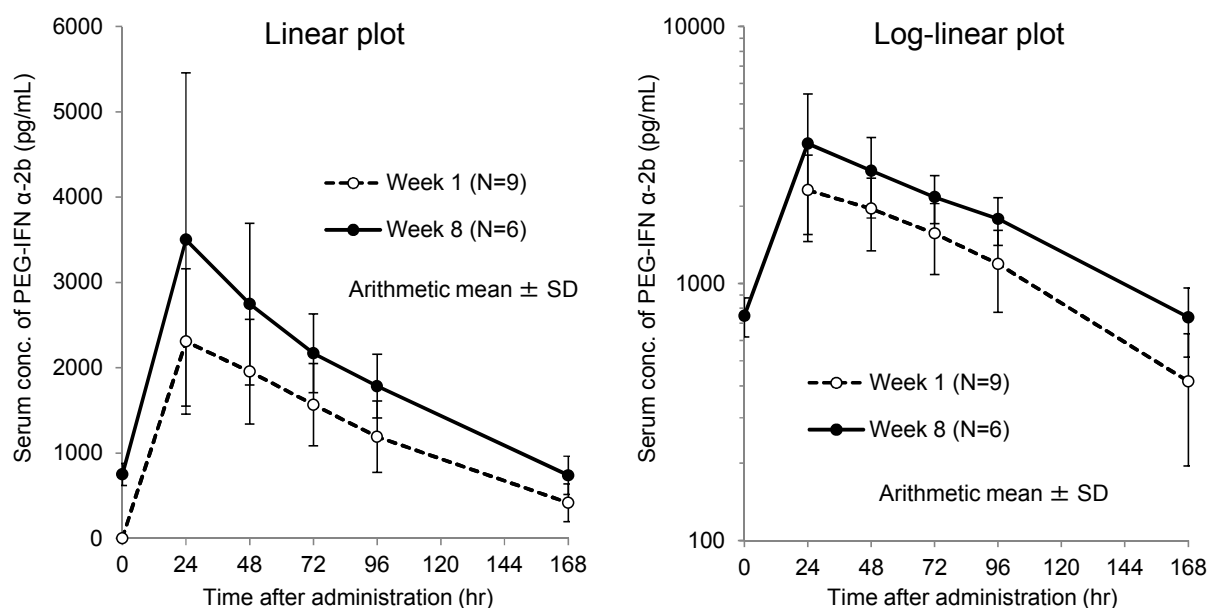


図 2.7.6.2.1: 1 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の
血清中 PEG-IFN α -2b 濃度－時間推移（算術平均±標準偏差）（P370 試験）
（患者 060012 は Week 7 が未投与のため Week 8 の集計に含めなかった）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

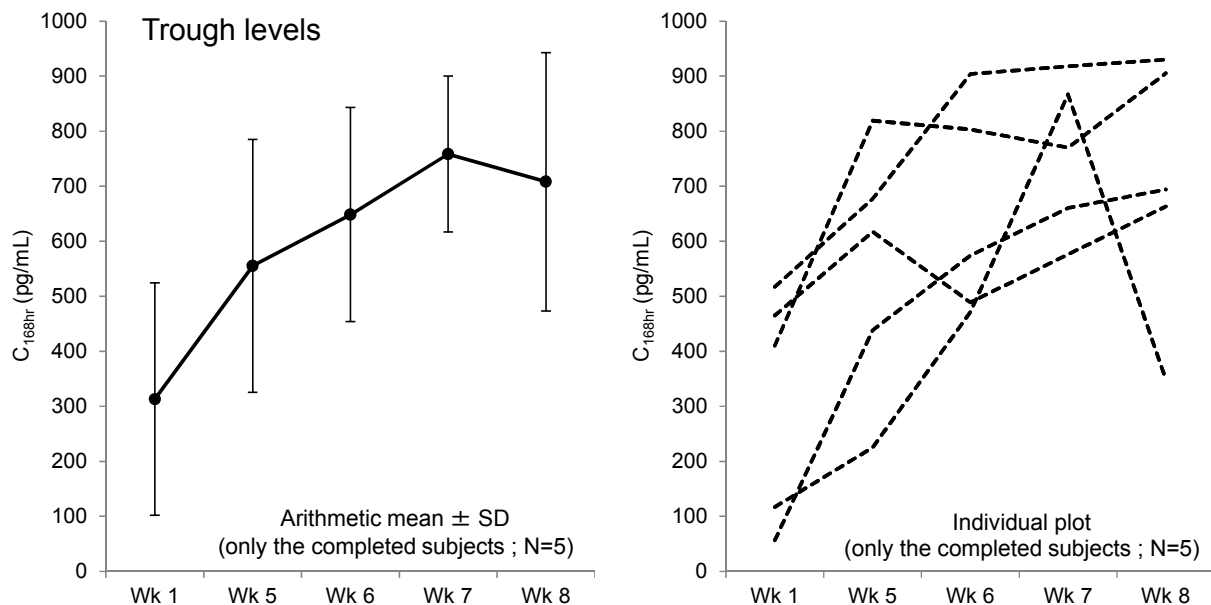


図 2.7.6.2.1: 2 日本人悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度のトラフ値の推移 (算術平均及び個体別プロット) (P370 試験)
(Week 1~8 のすべての投与を完了した 5 例のデータ)

2.7.6.2.1.3.3 有効性

探索的に治験薬投与期間中の RFS 及び DMFS を評価した。患者 060031 で、所属リンパ節転移が認められた。当該患者の原疾患は下肢における Stage IIC (T_{4b} , N_0 , M_0) の悪性黒色腫であり、原発巣の切除後に治験を開始した。投与開始後 205 日目に鼠径リンパ節への転移が認められたため休薬し、リンパ節郭清後に治験薬の投与を再開した。本患者はデータカットオフ日時点 (年 月 日) で治験を継続している。また、その他の患者では、再発及び遠隔転移が認められた患者はおらず、死亡例もなかった。したがって、Kaplan-Meier 法での解析は行わなかった。

1、9 及び 28 週目、中止時及び治験終了時の PEG-IFN α -2b 投与前に採取した血清検体について、ADA 及び中和抗体の発現を探索的に評価した。ADA の予備スクリーニングにて、2 例の患者 (患者 060012 及び 060022) の 28 週目の検体で偽陽性と判定されたため、確認アッセイを行った結果、いずれも抗 PEG 抗体については陰性であったが、抗 PEG-IFN α -2b 抗体及び抗 INF α -2b 抗体については陽性と判定された。続いてこれらの検体について中和抗体の測定を行った結果、いずれも陰性と判定された。

2.7.6.2.1.4 結論

日本人の悪性黒色腫患者 9 例への PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg 週 1 回投与により、以下の結論が得られた。

- 1) 導入期 (8 週間) において、9 例中 2 例に DLT が発現した。うち 1 例に発現した DLT は、Grade

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

3の ALT 増加及び Grade 3の AST 増加、もう1例に発現した DLT は、Grade 3の ALT 増加及び Grade 1の網膜症であった。DLT 発現例数は、事前に定義した9例中4例を下回ったことから、日本人での忍容性が確認された。

- 2) 有害事象並びに副作用は全例に認められた。治験薬投与の中止に至った有害事象は4例、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は4例に認められたが、死亡した患者や重篤な有害事象が発現した患者はいなかった。
- 3) 投与1週目及び8週目の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度はいずれも初回測定時点である24時間から72時間にかけて最高値を示し、以後、一様に低下した。AUC 比に基づく R（算術平均）は1.78であった。
- 4) 1例で治験薬投与開始後205日目に所属リンパ節への転移が認められたものの、データカットオフ日時点でその他の患者に再発及び遠隔転移は認められなかった。
- 5) 日本人の悪性黒色腫患者を対象とした本治験において、PEG-IFN α -2b 週1回6 μ g/kg 投与は許容可能な安全性プロファイルを示した。

2.7.6.2.2 ハイリスク悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験 [海外試験] [評価資料] (P04831 試験)

2.7.6.2.2.1 試験方法の概要

治験責任医師／治験実施施設

多施設、5施設 (米国、オーストラリア及びアルゼンチン)

公表文献

Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67:657-66

治験実施期間

2007年3月15日～2012年7月11日

開発の相

第 I 相

投与期間

8週間の PK 導入期に PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与した後、4週間の PK 維持期に移行する。その後、ポスト PK 期として最長5年間の投与を継続することができる (総計260週間)。

主要目的

第Ⅲ相比較試験 {Stage III の悪性黒色腫に対する PEG-IFN α -2b による術後補助療法 - 局所リンパ節郭清後の AJCC 分類 Stage III (T_X , N_{1-2} , M_0) と診断された悪性黒色腫患者を対象とした PEG-IFN α -2b 療法群と無治療観察群における無作為化第Ⅲ相試験 [欧州がん研究・治療機構 (EORTC) 18991試験]} で使用した用量及び投与方法で投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態を評価する。

副次的目的

ハイリスク悪性黒色腫患者における PEG-IFN α -2b の安全性を評価する。

治験デザイン

本試験は、ハイリスク (Stage IIB～III) 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を投与する多施設共同、非対照、非盲検薬物動態試験であり、医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP) に従って実施された。局所リンパ節郭清後90日以内の Stage IIB～III 悪性黒色腫患者を組み入れ、最長5年の治験期間中、PEG-IFN α -2b を投与し、投与開始から12週間のみ、薬物動態サンプルを採取し、薬物動態解析を実施した。最初の8週間の PK 導入期は、PEG-IFN α -2b を6 μ g/kg 週1回皮下投与し、その後は試験期間を通して、維持用量3 μ g/kg を週1回皮下投与した。非血液学的毒性及び血液学的毒性を管理するため、用量調整のためのガイドラインを提供し、患者の ECOG PS のスコアが0又は1である

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

間は投与を継続できるようにした。

用量／バッチ番号

PEG-IFN α -2b は、水溶性凍結乾燥粉末として支給され、ゴム製ストッパー付きのバイアルで単回皮下注射した。薬剤は各製剤に付属の安瓿入り滅菌水で溶解した。以下のバッチ番号の治験薬が、ニュージャージー州ケニルワースのシェーリング・プラウ社（現、米国メルク社）の施設から米国内外の治験実施施設、ならびにシェーリング・プラウ社の地域事業部に輸送され、地域事業部から必要に応じて治験実施施設に治験薬が支給された。

バッチ番号：100 μ g (0-IQB-402、4-IQB-903、7-IQB-804、7-IQB-411)、200 μ g (6-IQP-901、7-IQP-401)、300 μ g (4-IQH-901、6-IQH-901、7-IQH-401)及び600 μ g (6-IQD-901)

診断／組入れ基準

主な選択基準は以下のとおりである。

- 1) 18歳以上
- 2) 原発部位又は他の病変部位から採取した病変で、細胞診又は組織診からハイリスク（Stage IIB～III）悪性黒色腫であることが確認されている患者
- 3) 治験薬投与開始前4週間以内の肝、腎及び骨髓機能が適正である患者
- 4) 同時期の原発性局所悪性黒色腫で、原発病変周囲に十分な切除マージンを有する患者
- 5) 治験薬投与開始前90日以内に、リンパ節郭清を施行した患者
- 6) ECOG PS が0又は1の患者

評価基準

薬物動態解析及び安全性

統計計画及び解析

本試験は有効性の統計解析を目的としておらず、推測解析は実施していない。薬物動態パラメータの要約統計量（平均値及び変動係数）を用量別及び投与週別に提示し、採取時ごとの濃度データを要約する。安全性データ（治験薬の曝露量、有害事象及び臨床検査値）を表にまとめる。薬物動態解析は以下の3データセットを対象に実施した。

主要な薬物動態解析（データセット1）：大幅な用量調整（減量又は未投与）なく12週間の投与を完了した患者全員

データセット2：用量調整なく PEG-IFN α -2b を第1、8又は12週に投与した患者全員

データセット3：12週間の薬物動態評価期間に、用量調整の有無を問わず、PEG-IFN α -2b の投与を1回以上受けた患者全員

2.7.6.2.2.2 患者の内訳

登録された患者は32例であり、全例に PEG-IFN α -2b が投与された。このうち、69%（22/32例）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

が男性、31%（10/32例）が女性であった。年齢の中央値は50歳、9%（3/32例）が65歳以上であり、97%（31/32例）が白人であった。AJCC 分類は、Stage IIB が6%、Stage IIIA が16%、Stage IIIB が59%及び Stage IIIC が19%であった。治験薬が投与された患者の人口統計学的特性の要約を[表 2.7.6.2.2: 1]に示す。

表 2.7.6.2.2: 1 人口統計学的特性の要約（P04831 試験）

性別（n, %）	
男性	22 (69)
女性	10 (31)
人種（n, % [†] ）	
白人	31 (97)
非白人	1 (3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (3)
年齢（歳）	
平均（SD）	49.1 (12.8)
中央値	50.0
範囲	20-77
年齢（n, %）	
18～65歳未満	29 (91)
65歳以上	3 (9)
体重（kg）	
平均（SD）	84.2 (20.7)
中央値	82.0
範囲	46.0-137.0
欠測（n）	1
ベースライン時の Stage（n, %）	
II B	2 (6)
III A	5 (16)
III B	19 (59)
III C	6 (19)
■年■月■日データカットオフ日時点でのデータに基づいて集計した。 †：端数処理のため、%の合計は100にならない。 SD：標準偏差	

投与量の要約

治験対象集団（32例）の PK 導入期（8週間）及び PK 維持期（4週間）の累計投与量の中央値はそれぞれ45.5 µg/kg 及び12.0 µg/kg であった。用量強度の中央値は導入期が5.8 µg/kg/週で維持期が3.0 µg/kg/週であった。

ポスト PK 期に投与を継続した患者（30例）の累計投与量の中央値は87.4 µg/kg であった。用量強度の中央値は2.7 µg/kg/週であった。

投与期間の中央値は、PK 導入期が8週間（範囲：5.0～8.4週間）、PK 維持期が4.0週間（範囲1.0～4.1週間）であった。本最終解析では、ポスト PK 期の中央値は41.2週間（範囲：2.1～248週間）であった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.2.3 結果

2.7.6.2.2.3.1 薬物動態

データセット1（大幅な用量調整なく12週間の投与を完了した患者全員）における血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの算術平均値の要約を[表2.7.6.2.2: 2]に、幾何平均及び90%CIを[表2.7.6.2.2: 3]に示す。データセット1の第1、8、12週のPEG-IFN α -2bの平均血清中濃度推移を[図2.7.6.2.2: 1]に、また、データセット1の第1、8及び12週の各患者のPEG-IFN α -2bのAUC_{0-168hr}を[図2.7.6.2.2: 2]に示す。

表 2.7.6.2.2: 2 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週 1 回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの算術平均値（%CV）（P04831 試験）

週	投与量 (μ g/kg)	n	AUC _{0-168hr} (pg $\cdot$ hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	C _{avg} (pg/mL)	C _{min} (pg/mL)	T _{max} [†] (hr)	CL/F (L/hr/kg)	R [‡]
1	6	20	324000 (38)	3980 (44)	1930 (38)	NA	24.0 (24.0-72.0)	0.0186 [§] (50)	NA
8	6	20	462000 (35)	5070 (51)	2750 (35)	1300 (56)	24.0 (24.0-72.0)	0.0149 [¶] (49)	1.69 (64)
12	3	20	235000 (24)	2620 (33)	1400 (24)	626 (43)	24.0 (24.0-48.0)	0.0129 [#] (22)	NA

全12週の投与を終了し、大幅な投与量変更がなかった患者（データセット1）
†：中央値（範囲）
‡：累積係数 R=AUC_{0-168hr}（8週目）/AUC_{0-168hr}（1週目）
§：n=14、t_{1/2}を正確に算出できなかった患者の CL/F は報告せず。
¶：n=13、t_{1/2}を正確に算出できなかった患者の CL/F は報告せず。
||：n=19、患者1/000017の第12週の濃度データは得られなかった。
#：n=15、t_{1/2}を正確に算出できなかった患者の CL/F は報告せず。
NA：not applicable

表 2.7.6.2.2: 3 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週 1 回皮下投与した後の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの幾何平均及び 90%信頼区間（P04831 試験）

週	投与量 (μ g/kg)	n	AUC _{0-168hr} (pg $\cdot$ hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	C _{avg} (pg/mL)	C _{min} (pg/mL)
1	6	20	301644 (258561, 351907)	3613 (3027, 4313)	1796 (1539, 2095)	NA
8	6	20	430377 (367199, 504424)	4446 (3601, 5488)	2562 (2186, 3003)	1005 [†] (675, 1496)
12	3	20	228462 (207592, 251430)	2480 (2173, 2829)	1360 (1236, 1497)	581 [‡] (498, 678)

全12週の投与を終了し、大幅な投与量変更がなかった患者（データセット1）
†：患者3/000001の第8週の C_{min} は定量下限値（20 pg/mL）に置き換えた。
‡：n=19、患者1/000017の第12週の濃度データは得られなかった。
NA：not applicable

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

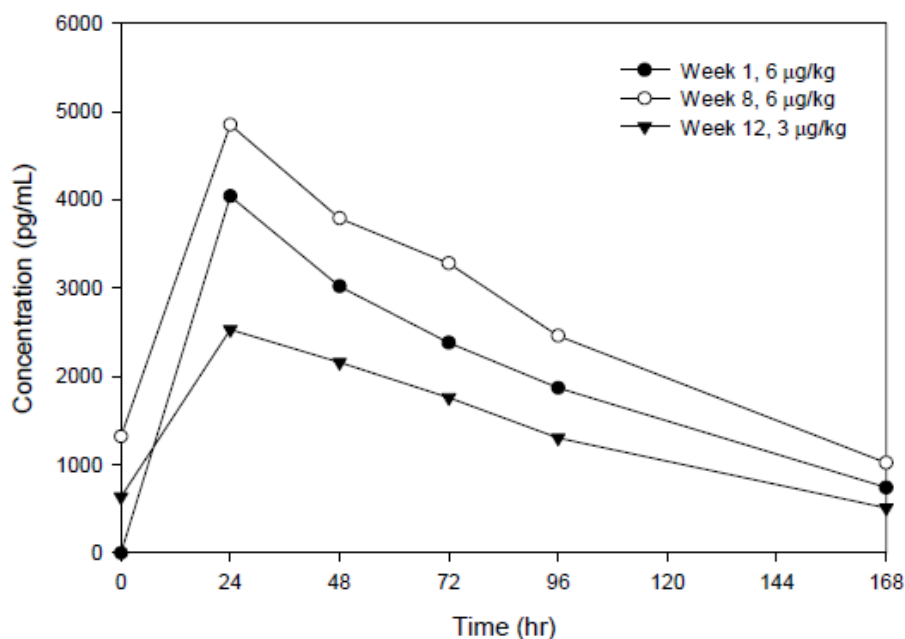


図 2.7.6.2.2: 1 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週 1 回皮下投与したときの投与後第 1、8 及び 12 週の PEG-IFN α -2b の平均血清中濃度推移（P04831 試験、データセット 1）

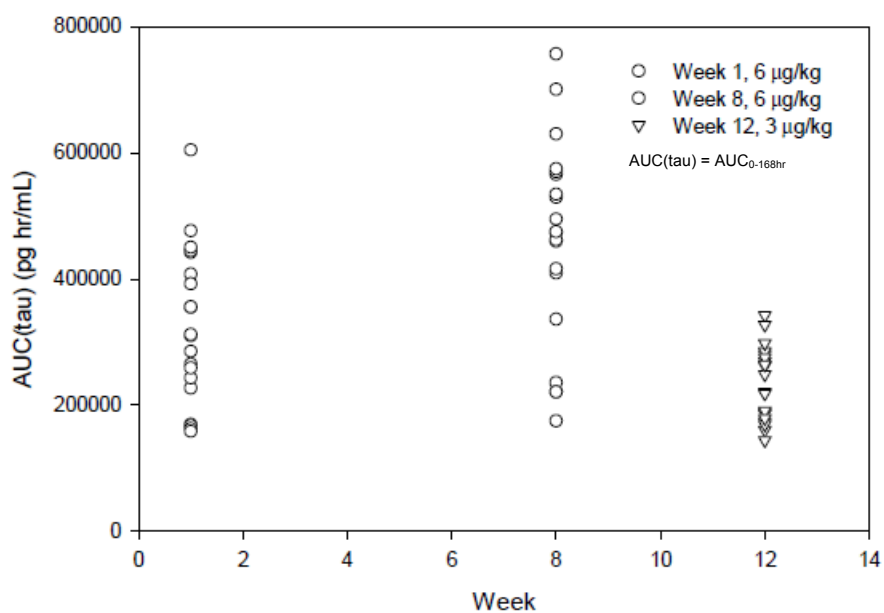


図 2.7.6.2.2: 2 悪性黒色腫患者に PEG-IFN α -2b を週 1 回皮下投与したときの投与後第 1、8 及び 12 週の $AUC_{0-168hr}$ の個別値（P04831 試験、データセット 1）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

データセット1の患者において、PEG-IFN α -2b を皮下投与した際の吸収は良好であり、投与1、8及び12週目の T_{max} （中央値）は24時間であった。PEG-IFN α -2b 6.0 μ g/kg を週1回皮下投与したときの投与1週目の C_{max} 、 C_{avg} 及び $AUC_{0-168hr}$ はそれぞれ3980 pg/mL, 1930 pg/mL 及び324000 pg·hr/mL、8週目の C_{max} 、 C_{avg} 及び $AUC_{0-168hr}$ はそれぞれ5070 pg/mL, 2750 pg/mL 及び462000 pg·hr/mL であった。PEG-IFN α -2b 6.0 μ g/kg を8週投与後、3.0 μ g/kg を週1回皮下投与したときの投与12週目の C_{max} 、 C_{avg} 及び $AUC_{0-168hr}$ はそれぞれ2620 pg/mL, 1400 pg/mL 及び235000 pg·hr/mL であった。投与1、8及び12週目の C_{max} 、 C_{avg} 及び $AUC_{0-168hr}$ の幾何平均値は算術平均値と同様の傾向を示した。

PEG-IFN α -2b の6.0 μ g/kg を投与した場合、投与1及び8週目の薬物動態パラメータにおいて中等度～高度の被験者間変動が認められ、変動係数 (%CV) に反映されたが、3.0 μ g/kg を投与したときの投与12週目に観察された被験者間変動は6.0 μ g/kg 投与時に比して小さかった。

6.0 μ g/kg から3.0 μ g/kg への用量変更に際し、 C_{max} 、 C_{avg} 及び $AUC_{0-168hr}$ は用量の低下に伴って減少した。6.0 μ g/kg を週1回反復投与した際の投与1及び8週目の $AUC_{0-168hr}$ に基づく R は1.69であった。

また、投与8週目（6.0 μ g/kg：導入期）及び12週目（3.0 μ g/kg：維持期）のトラフ濃度の平均値はそれぞれ1300 pg/mL 及び626 pg/mL であった。

なお、データセット2及び3についても、同様の結果が得られた。

2.7.6.2.2.3.2 安全性

安全性評価は治験に組み入れた全患者集団（32例）を対象とした。32例全員で1件以上の有害事象が報告された。重症度に関わらず、最も頻度が高かった有害事象（60%超）は、疲労（91%）、食欲減退（84%）、発熱（84%）、悪寒（81%）、頭痛（72%）、悪心（72%）及び下痢（63%）であった。すべての有害事象を[表2.7.6.2.2: 4]に示す。

Grade 3～4の有害事象を発現した患者は26例（81%）であった。最も頻度が高かった Grade 3の有害事象（10%超）は、好中球数減少8例（25%）、白血球数減少6例（19%）、高トリグリセリド血症6例（19%）、好中球減少症4例（13%）、及び ALT 増加4例（13%）であった。7例（22%）で Grade 4の有害事象〔好中球数減少及び高トリグリセリド血症各2例（6%）、好中球減少症、心停止、穿孔性虫垂炎、及びリパーゼ増加各1例（3%）〕が報告された。

重篤な有害事象の要約を[表2.7.6.2.2: 5]に示す。9例（28%）が重篤な有害事象を発現した。1例が重篤な有害事象（心停止）により、ポスト PK 期（第658日）に死亡した。この事象は治験薬とおそらく関連なし（unlikely related）と判定された。

12例（38%）が投与中止に至る有害事象を発現した。この12例中5例（16%）が Grade 3～4の有害事象により投与を中止した。この内訳は、好中球減少症、心房細動、心停止、穿孔性虫垂炎及び下肢骨折各1例（3%）であった。

21例（66%）が Grade を問わず、減量に至る有害事象を発現した。最も頻度の高かった減量に至る有害事象は、疲労（16%）、ALT 増加（13%）、好中球減少症（13%）及び高トリグリセリド血症（9%）であった。この21例のうち14例（44%）が Grade 3～4の有害事象の発現により減量を行った。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.2: 4 すべての有害事象（基本語別）（P04831 試験）

MedDRA ver. 15.0	患者数 (%)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
有害事象発現例数	0	1 (3)	5 (16)	19 (59)	7 (22)	32 (100)
血液およびリンパ系障害	0	1 (3)	1 (3)	5 (16)	1 (3)	8 (25)
貧血	0	0	2 (6)	0	0	2 (6)
白血球減少症	0	0	1 (3)	2 (6)	0	3 (9)
リンパ球減少症	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
好中球減少症	0	1 (3)	1 (3)	4 (13)	1 (3)	7 (22)
血小板減少症	0	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (6)
心臓障害	0	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (13)
心房細動	0	0	2 (6)	1 (3)	0	3 (9)
心停止	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
上室性頻脈	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
耳および迷路障害	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
耳痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
内分泌障害	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0	4 (13)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
甲状腺機能低下症	0	1 (3)	2 (6)	0	0	3 (9)
眼障害	0	7 (22)	1 (3)	1 (3)	0	9 (28)
眼瞼痙攣	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
結膜炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
眼乾燥	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
眼刺激	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
緑内障	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
睫毛の成長	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
黄斑変性	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
霧視	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
胃腸障害	0	22 (69)	7 (22)	0	0	29 (91)
腹部不快感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
腹痛	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
上腹部痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
便秘	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
下痢	0	16 (50)	4 (13)	0	0	20 (63)
口内乾燥	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
消化不良	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
鼓腸	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
胃食道逆流性疾患	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
悪心	0	21 (66)	2 (6)	0	0	23 (72)
嚥下痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
口内炎	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
嘔吐	0	4 (13)	4 (13)	0	0	8 (25)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	19 (59)	8 (25)	5 (16)	0	32 (100)
無力症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
胸痛	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
悪寒	0	23 (72)	3 (9)	0	0	26 (81)
疲労	0	20 (63)	6 (19)	3 (9)	0	29 (91)
びくびく感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
インフルエンザ様疾患	0	5 (16)	1 (3)	0	0	6 (19)
注射部位紅斑	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
注射部位そう痒感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
注射部位発疹	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
注射部位反応	0	11 (34)	1 (3)	1 (3)	0	13 (41)
注射部位小水疱	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
粘膜の炎症	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
浮腫	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
疼痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.2: 4 すべての有害事象（基本語別）（P04831 試験）（つづき）

MedDRA ver. 15.0	患者数 (%)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
発熱	0	25 (78)	2 (6)	0	0	27 (84)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
胆嚢炎	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
免疫系障害	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
薬物過敏症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
感染症および寄生虫症	1 (3)	7 (22)	4 (13)	1 (3)	1 (3)	14 (44)
穿孔性虫垂炎	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
気管支炎	0	0	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)
耳感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
真菌感染	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
単径部膿瘍	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
限局性感染	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
口腔カンジダ症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
敗血症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
副鼻腔炎	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
歯膿瘍	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
尿路感染	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (6)	1 (3)	0	3 (9)
下肢骨折	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
放射線皮膚損傷	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
漿液腫	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
創傷	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
手首関節骨折	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
臨床検査	0	0	2 (6)	12 (38)	3 (9)	17 (53)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6)	2 (6)	4 (13)	0	8 (25)
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (9)	0	2 (6)	0	5 (16)
血中ビリルビン増加	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
尿中ヘモグロビン陽性	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
好中球数減少	0	0	1 (3)	8 (25)	2 (6)	11 (34)
血小板数減少	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
体重減少	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)
白血球数減少	0	0	2 (6)	6 (19)	0	8 (25)
代謝および栄養障害	0	14 (44)	6 (19)	8 (25)	2 (6)	30 (94)
食欲減退	0	23 (72)	4 (13)	0	0	27 (84)
脱水	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	4 (13)
高トリグリセリド血症	0	3 (9)	2 (6)	6 (19)	2 (6)	13 (41)
低カルシウム血症	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
低カリウム血症	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	20 (63)	6 (19)	0	0	26 (81)
関節痛	0	5 (16)	0	0	0	5 (16)
背部痛	0	5 (16)	2 (6)	0	0	7 (22)
骨痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
滑液包炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
単径部腫瘍	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
筋痙攣	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
筋骨格硬直	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
筋骨格痛	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.2: 4 すべての有害事象（基本語別）（P04831 試験）（つづき）

MedDRA ver. 15.0	患者数 (%)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
筋肉痛	0	16 (50)	2 (6)	0	0	18 (56)
頸部痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
顎痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
神経系障害	0	14 (44)	12 (38)	0	0	26 (81)
健忘	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
運動失調	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
灼熱感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
浮動性めまい	0	4 (13)	1 (3)	0	0	5 (16)
異常感覚	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
味覚異常	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)
頭痛	0	16 (50)	7 (22)	0	0	23 (72)
感覚鈍麻	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
ミオクローヌス	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
失神寸前の状態	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
下肢静止不能症候群	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
傾眠	0	2 (6)	3 (9)	0	0	5 (16)
会話障害	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
遅発性ジスキネジー	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
精神障害	0	15 (47)	8 (25)	0	0	23 (72)
激越	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
不安	0	7 (22)	0	0	0	7 (22)
錯乱状態	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
うつ病	0	6 (19)	6 (19)	0	0	12 (38)
不眠症	0	7 (22)	2 (6)	0	0	9 (28)
リビドー減退	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
精神状態変化	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
気分変化	0	3 (9)	1 (3)	0	0	4 (13)
パニック発作	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
思考異常	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
腎および尿路障害	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)
排尿困難	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
腎不全	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	0	3 (9)	2 (6)	0	0	5 (16)
良性前立腺肥大症	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
勃起不全	0	3 (9)	2 (6)	0	0	5 (16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	15 (47)	3 (9)	0	0	18 (56)
咳嗽	0	11 (34)	1 (3)	0	0	12 (38)
呼吸困難	0	4 (13)	2 (6)	0	0	6 (19)
労作性呼吸困難	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
鼻閉	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
口腔咽頭痛	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
湿性咳嗽	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
副鼻腔うっ血	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
皮膚および皮下組織障害	0	16 (50)	4 (13)	2 (6)	0	22 (69)
脱毛症	0	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (6)
皮膚乾燥	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
紅斑	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
毛質異常	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
多汗症	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)
寝汗	0	4 (13)	0	0	0	4 (13)
そう痒症	0	6 (19)	1 (3)	0	0	7 (22)
発疹	0	7 (22)	2 (6)	1 (3)	0	10 (31)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.2: 4 すべての有害事象（基本語別）（P04831 試験）（つづき）

MedDRA ver. 15.0	患者数 (%)					
	Missing	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
酒さ	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
皮膚灼熱感	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
蕁麻疹	0	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (6)
尋常性白斑	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血管障害	0	3 (9)	2 (6)	0	0	5 (16)
潮紅	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
ほてり	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
高血圧	0	0	2 (6)	0	0	2 (6)
リンパ浮腫	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)

年 月 日データカットオフ日時点に基づいて集計した。

表 2.7.6.2.2: 5 重篤な有害事象の要約（P04831 試験）

MedDRA ver. 15.0	患者数 (%)	
	All	Grade 3/4
有害事象を報告した患者	9 (28)	8 (25)
心臓障害	3 (9)	2 (6)
心房細動	2 (6)	1 (3)
心停止	1 (3)	1 (3)
眼障害	1 (3)	1 (3)
緑内障	1 (3)	1 (3)
肝胆道系障害	1 (3)	1 (3)
胆嚢炎	1 (3)	1 (3)
免疫系障害	1 (3)	1 (3)
薬物過敏症	1 (3)	1 (3)
感染症および寄生虫症	2 (6)	2 (6)
穿孔性虫垂炎	1 (3)	1 (3)
気管支炎	1 (3)	1 (3)
敗血症	1 (3)	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3)	1 (3)
下肢骨折	1 (3)	1 (3)
手首関節骨折	1 (3)	1 (3)
腎および尿路障害	1 (3)	1 (3)
腎不全	1 (3)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	1 (3)	1 (3)
蕁麻疹	1 (3)	1 (3)

年 月 日データカットオフ日時点に基づいて集計した。

2.7.6.2.2.4 結論

本試験では、Stage IIB～III（ハイリスク）の悪性黒色腫の患者に対し、PK 導入期として PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg を8週間皮下投与し、次の4週間の PK 維持期に3 μ g/kg を週1回皮下投与した後、ポスト PK 期として3 μ g/kg を週1回皮下投与した。本試験の安全性プロファイルは、他の PEG-IFN α -2b が投与された臨床試験成績と同等であった。

全ての患者が投与を終了しており、11例が52週間を超える投与を受けた。有害事象、中止に至

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

った有害事象、減量に至った有害事象及び重篤な有害事象を含む安全性プロファイルは、EORTC18991試験で報告された内容と同等であった。最も多く報告された有害事象は疲労、食欲減退、発熱、悪寒、頭痛、悪心及び下痢であった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.3 固形がん患者を対象とした第 I 相試験 [海外試験] [参考資料] (C/I97-188試験)

2.7.6.2.3.1 試験方法の概要

治験責任医師／治験実施施設

多施設、5施設（米国4施設、米国外1施設）

公表文献

該当なし

治験実施期間

■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日

開発の相

第 I 相

投与期間

PEG-IFN α -2b 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 $\mu\text{g/kg}$ を週1回、12週間皮下投与する。

主要目的

固形がん患者に PEG-IFN α -2b を12週間皮下投与した際の、DLT 及び最大耐用量（MTD）を検討する。

副次的目的

PEG-IFN α -2b の安全性及び忍容性の評価、PEG-IFN α -2b の複数投与量での薬物動態の評価及び QOL 質問票の試験的な使用及び進行性の腎細胞癌患者における PEG-IFN α -2b の有効性の予備的な評価を行う。

治験デザイン

非無作為化、非対照、非盲検、多施設共同、反復漸増投与における PEG-IFN α -2b の有効性及び安全性を検討した第 I 相試験である。本試験は用量漸増期（パート1）と延長投与期（パート2）の2つの期間で構成された。パート1には、進行性固形がん（前治療あり）患者35例に PEG-IFN α -2b 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 $\mu\text{g/kg}$ を週1回、12週間投与し、DLT 及び MTD を評価した。パート1の結果に基づき、パート2では新たに転移性の腎細胞癌患者35例を組み入れ、PEG-IFN α -2b 6.0 及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ を投与した。

用量／バッチ番号

150 μg バイアル：7-IQC-101、7-IQC-102、7-IQC-103及び8-IQC-101

診断／組入れ基準

固形がん（転移性の悪性黒色腫及び腎細胞癌を含む）と診断され、治療抵抗性又は承認された治療法のない患者

以下の基準に該当し、本継続試験の参加に適格な患者

- 1) ECOG PS が0又は1の患者
- 2) 18歳以上70歳未満
- 3) 12週間以上の生存が見込まれる患者
- 4) 肝臓、腎臓及び骨髄が十分に機能し、臨床検査値が以下の基準を満たす患者

骨髄機能：

好中球数 3,000 / μ L 以上、血小板数 100,000 / μ L 以上、ヘモグロビン濃度 9 g/dL 以上

腎臓及び肝機能：

血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス 50 mL/分以上、血清総ビリルビン ULN の 1.5 倍以下、AST/ALT ULN の 1.5 倍以下

正常な血清カルシウム値

評価基準

有害事象及び臨床検査値により安全性を評価した。

いずれかの投与量で DLT が2例発現したとき、その投与量を不耐容とした。

DLT：Common Toxicity Criteria（CTC）で Grade 4の血液毒性又は Grade 3又は4の有害事象

MTD：DLT が2例以上発現した用量の一段階下の投与量レベルの用量

腫瘍評価及び ECOG PS の要約は、HQL 質問票を用いて実施された。

統計計画及び解析

本試験では有効性の統計解析を目的としておらず、推測解析は実施していない。

2.7.6.2.3.2 患者の内訳

患者の年齢の中央値は57.5歳であった。患者の65%は男性であった。ベースライン時での ECOG PS は、48%（34/70例）が0、50%（35/70例）が1であった。治験薬が投与された患者の人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性を[表2.7.6.2.3: 1]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 1 人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性（C/I97-188 試験）

患者数 (n, %)	70 (100)
年齢 (歳)	
中央値	57.5
範囲	33-77
性別 (n, % [†])	
男性	46 (65)
女性	24 (34)
人種 (n, % [†])	
白人	69 (98)
黒人	1 (1)
体重 (kg)	
中央値	81.5
範囲	49-151
ECOG PS (n, % [†])	
0	34 (48)
1	35 (50)
2	0 (0)
不明	1 (1)
診断 (n, %)	
腎細胞癌	57 (81)
悪性黒色腫	6 (9)
胃癌	2 (3)
副腎癌	1 (1)
膀胱癌	1 (1)
筋上皮腫	1 (1)
舌癌	1 (1)
甲状腺癌／副腎癌	1 (1)
診断を受けてからの経過時間 (年, % [†])	
<1	39 (55)
1-3	18 (25)
>3	13 (18)
前治療（免疫療法／生物製剤）(n, % [†])	
あり	17 (24)
なし	53 (75)
前治療（放射線療法）(n, % [†])	
あり	19 (27)
なし	51 (72)
前治療（手術）(n, % [†])	
あり	50 (71)
なし	20 (28)
転移病巣の数 (n, % [†])	
1	39 (55)
2	24 (34)
>3	7 (10)
転移病巣 (n, %)	
肝臓	8 (11)
肺	46 (65)
骨	15 (21)
リンパ節	22 (31)
その他	17 (24)
†：端数処理のため、%の合計は100にならない。 ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、PS：performance status、SD：標準偏差	

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

投与量の要約

規定投与量を投与された患者の投与期間及び規定投与量の分布を[表2.7.6.2.3: 2]に示した。

投与期間12週間のうち、投与レベル7.5 µg/kg/週を除く各投与群の大多数の患者は、8週まで投与することが可能であった。

表 2.7.6.2.3: 2 投与期間及び規定投与量の分布（C/I97-188 試験）

週数	PEG-IFN α-2b 投与量 (µg/kg/週)					
	0.75 µg/kg/週 (n=3)	1.5 µg/kg/週 (n=3)	3.0 µg/kg/週 (n=4)	4.5 µg/kg/週 (n=6)	6.0 µg/kg/週 (n=29)	7.5 µg/kg/週 (n=25)
1	3	3	4	6	28	24
2	3	3	4	6	27	17
3	3	3	4	5	25	15
4	3	3	4	4	25	14
5	3	3	3	4	24	12
6	3	3	3	4	23	12
7	1	3	3	4	21	12
8	1	2	3	4	21	10
9	1	2	2	2	11	6
10	1	2	2	2	11	7
11	1	2	2	2	10	6
12	1	2	2	2	10	6

2.7.6.2.3.3 結果

2.7.6.2.3.3.1 安全性

本試験では DLT は3.0 µg/kg/週で1例（症例番号010：Grade 3 血中クレアチニン増加、Grade 3 水腎症、Grade 3 腎機能不全、Grade 3 精神状態変化、Grade 3 代謝性アシドーシス）、6.0 µg/kg/週で1例（症例番号029：Grade 3 精神状態変化、Grade 3 腎不全）、及び7.5 µg/kg/週で4例（症例番号022：Grade 4ビリルビン増加、症例番号024：Grade 3 悪心、Grade 3 嘔吐、Grade 3 脱水、症例番号026：Grade 3 嗜眠、症例番号030：Grade 3 嗜眠）に発現した。これらの結果から、本試験における MTD は6.0 µg/kg/週であると判断された。PEG-IFN α-2b の有害事象プロファイルは過去にインターフェロン アルファ-2b（IFN α-2b）でみられたプロファイルと同様であった。疲労、食欲不振、下痢及び筋痛のような、軽度及び中等度の有害事象の発現率上昇に用量相関性がみられたが、これらは PEG-IFN α-2b の投与で報告されている既知の事象であり、予測不能のものではなかった。重篤な有害事象は12例に発現した。このうち11例は、重篤な有害事象により入院した。また、2例は試験中に死亡したが、いずれも原疾患の進行によるものであった。

臨床検査値に関しては、大多数で大きな変動はみられず、Grade 3及び4の好中球減少症、血小板減少症及び肝機能異常はほとんどみられなかった。重大な、予測不能の有害事象は認められず、いずれの用量（0.75～7.5 µg/kg/週）においても、PEG-IFN α-2b の忍容性は良好であった。すべての有害事象を[表2.7.6.2.3: 3]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
有害事象発現例数	3 (100)	3 (100)	4 (100)	6 (100)	29 (100)	25 (100)
注射部位障害	2 (67)	3 (100)	3 (75)	1 (17)	19 (66)	8 (32)
注射部位炎症	0	0	0	0	5 (17)	1 (4)
注射部位疼痛	0	0	1 (25)	0	1 (3)	1 (4)
注射部位反応	2 (67)	3 (100)	3 (75)	1 (17)	16 (55)	7 (28)
注射部位反応、左腕	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
注射部位反応、右腕	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
皮膚小結節	0	0	0	0	1 (3)	0
自律神経系障害	1 (33)	2 (67)	0	1 (17)	11 (38)	13 (52)
自律障害	0	0	0	0	0	1 (4)
ほてり	0	0	0	0	0	1 (4)
低血圧	1 (33)	0	0	0	0	2 (8)
涙腺障害	0	0	0	0	1 (3)	0
流涙	0	0	0	0	1 (3)	0
口内乾燥	1 (33)	2 (67)	0	1 (17)	10 (34)	6 (24)
多汗	1 (33)	1 (33)	0	0	0	5 (20)
全身・一般障害	3 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (67)	28 (97)	25 (100)
腹水	1 (33)	0	0	0	0	0
無力症	2 (67)	1 (33)	0	0	9 (31)	13 (52)
背部痛	2 (67)	1 (33)	2 (50)	2 (33)	9 (31)	7 (28)
乳房痛	0	0	0	0	1 (3)	0
胸痛	1 (33)	0	0	0	2 (7)	4 (16)
胸骨下痛	0	0	0	0	0	1 (4)
両下肢痙攣	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
浮腫	1 (33)	0	0	0	2 (7)	2 (8)
紅斑	0	0	0	1 (17)	1 (3)	1 (4)
疲労	3 (100)	2 (67)	4 (100)	1 (17)	17 (59)	21 (84)
冷感	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
発熱	1 (33)	2 (67)	3 (75)	2 (33)	19 (66)	17 (68)
側腹部痛	0	0	0	0	7 (24)	1 (4)
頭痛	2 (67)	2 (67)	3 (75)	0	17 (59)	17 (68)
インフルエンザ様症候群	0	0	0	3 (50)	9 (31)	3 (12)
倦怠感	0	0	0	1 (17)	6 (21)	8 (32)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
疼痛	1 (33)	1 (33)	2 (50)	1 (17)	10 (34)	8 (32)
処置後痛	0	0	0	0	1 (3)	0
悪寒	1 (33)	2 (67)	4 (100)	2 (33)	18 (62)	21 (84)
体重減少	0	0	0	0	4 (14)	6 (24)
心血管障害	0	0	0	0	5 (17)	4 (16)
駆出率減少	0	0	0	0	0	1 (4)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (4)
蒼白	0	0	0	0	2 (7)	0
失神	0	0	0	0	3 (10)	2 (8)
中枢神経・末梢神経障害	3 (100)	1 (33)	2 (50)	0	15 (52)	17 (68)
失調	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)
錯乱	0	0	0	0	3 (10)	3 (12)
浮動性めまい	2 (67)	0	2 (50)	0	10 (34)	8 (32)
発声障害	0	0	0	0	1 (3)	0
便失禁	0	0	1 (25)	0	0	1 (4)
歩行異常	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
筋緊張亢進	0	0	0	0	1 (3)	0
感覚鈍麻	1 (33)	0	0	0	0	2 (8)
意識低下	0	0	0	0	0	1 (4)
ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (4)
対麻痺	1 (33)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (3)	0
脊髄圧迫	1 (33)	0	0	0	1 (3)	0
振戦	0	1 (33)	0	0	4 (14)	4 (16)
尿失禁	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (4)
内分泌障害	1 (33)	0	1 (25)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (33)	0	1 (25)	0	0	0
胃腸障害	3 (100)	3 (100)	2 (50)	6 (100)	28 (97)	25 (100)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (3)	0
腹痛	1 (33)	0	0	1 (17)	7 (24)	2 (8)
食欲不振	3 (100)	3 (100)	2 (50)	4 (67)	20 (69)	19 (76)
血便	1 (33)	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
便秘	0	2 (67)	1 (25)	1 (17)	10 (34)	5 (20)
脱水	0	0	0	0	6 (21)	6 (24)
下痢	1 (33)	2 (67)	0	2 (33)	12 (41)	17 (68)
消化不良	0	1 (33)	0	0	4 (14)	2 (8)
嚥下障害	0	0	0	1 (17)	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
胃炎	0	0	0	1 (17)	0	1 (4)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (3)	0
胃食道逆流	0	0	0	0	1 (3)	0
胃腸出血	1 (33)	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (4)
吐血	1 (33)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (25)	0	0	1 (4)
軟便	0	0	0	0	4 (14)	0
メレナ	1 (33)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (3)	0
悪心	3 (100)	1 (33)	2 (50)	4 (67)	23 (79)	20 (80)
悪心増悪	0	0	0	0	0	1 (4)
口内炎	0	0	0	0	2 (7)	0
潰瘍性口内炎	0	0	0	0	0	1 (4)
舌変色	0	0	0	0	0	1 (4)
歯痛	0	0	0	0	0	1 (4)
嘔吐	2 (67)	2 (67)	0	3 (50)	14 (48)	15 (60)
聴覚および前庭障害	0	0	0	0	3 (10)	4 (16)
耳異常	0	0	0	0	1 (3)	0
耳痛	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
耳障害	0	0	0	0	0	1 (4)
耳鳴	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
心拍数および脈拍障害	1 (33)	0	0	0	0	1 (4)
頻脈	1 (33)	0	0	0	0	1 (4)
肝・胆道系障害	0	0	0	0	0	2 (8)
ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1 (4)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (4)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
代謝および栄養障害	0	1 (33)	1 (25)	0	3 (10)	1 (4)
アシドーシス	0	0	1 (25)	0	0	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4)
痛風	0	0	0	0	1 (3)	0
高カルシウム血症	0	1 (33)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (4)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (3)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (3)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (3)	0
口渇	0	0	0	0	1 (3)	0
筋・骨格系障害	1 (33)	1 (33)	2 (50)	2 (33)	11 (38)	18 (72)
関節痛	1 (33)	0	2 (50)	0	3 (10)	3 (12)
骨痛	0	0	0	0	0	1 (4)
筋障害	0	0	0	0	1 (3)	0
筋痙直	0	0	0	0	1 (3)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (3)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (4)
筋痛	0	1 (33)	1 (25)	2 (33)	9 (31)	18 (72)
骨痛	0	0	0	0	0	1 (4)
心筋、心内膜、心膜および弁膜障害	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
狭心症	0	0	0	0	0	1 (4)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (3)	0
血小板、出血および凝固障害	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
血小板減少症	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
精神障害	1 (33)	1 (33)	4 (100)	4 (67)	18 (62)	19 (76)
激越	0	0	0	0	1 (3)	3 (12)
健忘	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)
不安	0	0	0	0	0	2 (8)
無感情	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (3)	0
集中力障害	0	0	0	0	1 (3)	2 (8)
うつ病	1 (33)	1 (33)	0	1 (17)	7 (24)	8 (32)
情動不安定	0	0	0	0	0	1 (4)
幻覚	0	0	0	0	0	1 (4)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
不眠症	0	0	4 (100)	0	3 (10)	8 (32)
精神状態変化	1 (33)	0	1 (25)	0	3 (10)	0
神経過敏	0	0	0	0	0	1 (4)
恐怖症性障害	0	0	0	0	0	1 (4)
傾眠	0	0	1 (25)	3 (50)	8 (28)	6 (24)
赤血球障害	1 (33)	0	0	1 (17)	7 (24)	3 (12)
貧血	1 (33)	0	0	1 (17)	6 (21)	2 (8)
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (4)
脾腫	0	0	0	0	1 (3)	0
生殖器障害、女性	0	0	0	0	0	1 (17)
乳腺線維腺腫症	0	0	0	0	0	1 (17)
耐性機構障害	1 (33)	0	1 (25)	0	7 (24)	3 (12)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (3)	0
口唇ヘルペス、非ヘルペス性	0	0	0	0	1 (3)	0
治癒不良	0	0	1 (25)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (4)
感染	0	0	0	0	2 (7)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (4)
モニリア症	1 (33)	0	0	0	2 (7)	1 (4)
外耳炎	0	0	0	0	1 (3)	0
敗血症	0	0	0	0	1 (3)	0
呼吸器系障害	2 (67)	2 (67)	1 (25)	5 (83)	20 (69)	19 (76)
乾性咳嗽	0	0	0	1 (17)	1 (3)	1 (4)
咳嗽	0	1 (33)	0	1 (17)	12 (41)	5 (20)
呼吸困難	2 (67)	2 (67)	0	2 (33)	12 (41)	8 (32)
鼻出血	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
低酸素症	0	0	0	0	1 (3)	0
鼻閉	0	0	0	1 (17)	1 (3)	0
鼻刺激感	0	0	0	0	1 (3)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (17)	3 (10)	5 (20)
胸水	1 (33)	0	0	0	1 (3)	0
肺炎	0	0	0	0	3 (10)	3 (12)
呼吸障害	0	0	0	0	0	1 (4)
鼻炎	0	0	1 (25)	0	3 (10)	2 (8)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (4)
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)
喀痰増加	0	0	0	0	1 (3)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (4)
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (4)
皮膚および付属器障害	2 (67)	2 (67)	1 (25)	2 (33)	11 (38)	10 (40)
ざ瘡	0	0	0	1 (17)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (3)	2 (8)
皮膚炎	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
皮膚乾燥	0	1 (33)	0	0	3 (10)	1 (4)
湿疹	0	0	0	1 (17)	0	0
せつ腫症	0	1 (33)	0	0	0	0
昆虫咬傷 NOS	0	0	0	0	0	1 (4)
点状出血	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (4)
そう痒症	1 (33)	0	0	0	3 (10)	1 (4)
発疹	1 (33)	1 (33)	1 (25)	0	7 (24)	4 (16)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1 (4)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (3)	0
特殊感覚障害、その他	0	0	0	0	11 (38)	6 (24)
味覚倒錯	0	0	0	0	11 (38)	6 (24)
尿路障害	1 (33)	0	1 (25)	0	3 (10)	3 (12)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (25)	0	0	0
血尿	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
水腎症	0	0	1 (25)	0	0	0
排尿頻回	0	0	0	0	0	1 (4)
多尿	0	0	0	0	1 (3)	0
腎不全	0	0	0	0	1 (3)	0
腎機能異常	0	0	0	0	0	2 (8)
腎機能不全	0	0	1 (25)	0	0	0
尿路感染	1 (33)	0	1 (25)	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	5 (17)	2 (8)
結膜炎	0	0	0	0	1 (3)	0
複視	0	0	0	0	1 (3)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.3: 3 すべての有害事象（C/I97-188 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
眼痛	0	0	0	0	2 (7)	0
視覚異常	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)
霧視	0	0	0	0	1 (3)	0
視野欠損	0	0	0	0	0	1 (4)
白血球・網内系障害	0	0	0	0	4 (14)	3 (12)
白血球減少症	0	0	0	0	2 (7)	2 (8)
好中球減少症	0	0	0	0	3 (10)	2 (8)
報告された有害事象は、シェーリング・プラウ社でカスタマイズした世界保健機関の副作用用語集（WHO ART）を用いてコード化された。 本項では WHO ART 基本語に読み替えられた有害事象は、MedDRA/J ver. 9.1で和訳した。						

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.3.3.2 薬物動態

パート1の患者35例で、投与1及び4週目において、投与前、投与後24、48、72及び168時間に血清検体を採取し、薬物動態解析を実施した。この結果、PEG-IFN α -2b の吸収は良好であり、AUCは投与1及び4週目ともに0.75～7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ の用量範囲において用量の増加に伴う上昇を示したが、用量比例性はみられなかった。

2.7.6.2.3.3.3 有効性

種々の固形がん患者において、PEG-IFN α -2b の抗腫瘍効果が用量相関的に認められた。本試験の治験実施計画書では正式に有効性の解析を予定していなかったが、腫瘍評価を実施し、投与に対する反応性を評価した。投与期間が比較的短かったにも関わらず、種々の固形がん患者において1例に完全奏効（CR）、5例に部分奏効（PR）がみられた。この内訳は、1例が悪性黒色腫（CR）、3例が腎細胞癌（いずれも PR）、1例が副腎癌（PR）、1例が筋上皮腫（PR）であった。CR は6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ を投与した患者にみられた。各用量で、病勢安定（SD）を示した患者も複数例認められた（6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ で9例、7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ で3例）。

2.7.6.2.3.4 結論

本試験は、固形がん患者を対象とした、非無作為化、非対照、非盲検、多施設共同、反復漸増投与における PEG-IFN α -2b の安全性を検討した第 I 相試験であった。用量漸増期（パート1）では、組織学的に診断された固形がん患者35例における DLT 及び MTD を検討した。7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ において DLT が4例に認められたため、MTD は6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ であることが確認された。しかし、ベースラインにおける PS が良好であった患者又は全身療法を伴う前治療歴のない患者には、7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ が耐容できる用量レベルであることも確認された。この結果に基づき、パート2では、組織学的に同定された腎細胞癌患者35例において PEG-IFN α -2b 6.0及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ の有効性及び忍容性を評価した。パート1及び2の計70例全例に転移病変を有し、65%で肺への転移が認められた。投与期間は12週であった。

本試験の治験実施計画書では正式な有効性の解析を予定していなかったが、腫瘍評価を実施し、投与に対する反応性を評価した。投与期間が比較的短かったにも関わらず、種々の固形がん患者において1例に CR、5例に PR がみられた。この内訳は、1例が悪性黒色腫（CR）、3例が腎細胞癌（いずれも PR）、1例が副腎癌（PR）、1例が筋上皮腫（PR）であった。各用量で、SD を示した患者も複数例認められた（6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ で9例、7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ で3例）。CR は6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ を投与した患者にみられた。PEG-IFN α -2b は種々の固形がんの患者において用量依存的に反応性を示すと考えられ、腎細胞癌患者では6.0 $\mu\text{g/kg/週}$ 及び7.5 $\mu\text{g/kg/週}$ を約12週投与した際に PR が得られることが示された。

PEG-IFN α -2b の有害事象プロファイルは過去に IFN α -2b でみられたプロファイルと同様であった。疲労、食欲不振、下痢及び筋痛のような、軽度及び中等度の有害事象の発現率上昇に用量相関性がみられたが、これらは PEG-IFN α -2b の投与で報告されている既知の事象であり、予測不能なものではなかった。重篤な有害事象は12例に発現した。このうち11例は、重篤な有害事象に

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

より入院した。また、2例は試験中に死亡したが、いずれも原疾患の進行によるものであった。

臨床検査値に関しては、大多数で大きな変動はみられず、Grade 3及び4の好中球減少症、血小板減少症及び肝機能異常はほとんどみられなかった。予測不能の有害事象は認められず、いずれの用量においても、PEG-IFN α -2b の忍容性は良好であった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.4 固形がん患者を対象とした第 I / II 相試験（C/I97-188からの継続試験）[海外試験]

[参考資料]（C/I97-349試験）

2.7.6.2.4.1 試験方法の概要

治験責任医師／治験実施施設

多施設、3施設（米国及び英国）

公表文献

Bukowski R, Ernstoff MS, Gore ME, Nemunaitis JJ, Amato R, Gupta SK, Tendler CL. Pegylated interferon alfa-2b treatment for patients with solid tumors: a Phase 1/2 study. J Clin Oncol. 2002 Sep 15; 20(18):3841-9.

治験実施期間

■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日

開発の相

第 I / II 相

投与期間

PEG-IFN α -2b 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 $\mu\text{g/kg}$ を週1回、最長40週間皮下投与する。

主要目的

本試験の主目的は、固形がん患者に PEG-IFN α -2b を延長投与した際の安全性及び忍容性を確認することである。

副次的目的

副次目的は、固形がん患者に PEG-IFN α -2b を延長投与した際の腫瘍縮小効果及び生存率に対する PEG-IFN α -2b の予備的な有効性評価を行うことである。

治験デザイン

非無作為化、非対照比較、多施設共同、非盲検、C/I97-188試験の延長投与試験である。C/I97-188試験と同じ投与量（PEG-IFN α -2b 0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 $\mu\text{g/kg}$ ）で PEG-IFN α -2b を週1回皮下投与した。腫瘍評価、臨床症状及び臨床検査の評価は8週毎に最長40週間又は疾患進行が認められるまで実施した。

用量／バッチ番号

150 μg バイアル：7-IQC-101、7-IQC-102、7-IQC-103、8-IQC-101及び9-IQC-101

診断／組入れ基準

治療抵抗性又は標準的治療がない固形がん患者

以下の基準に該当し、本継続試験の参加に適格な患者

- 1) C/I97-188試験において、症状が安定もしくは改善がみられている患者
- 2) ECOG PS が0、1又は2の患者
- 3) 前の試験の PEG-IFN α -2b 最終投与より2週間以内で、その期間他の治療を実施していない患者
- 4) 登録前に同意説明文書に署名した患者

評価基準

臨床症状及び臨床検査による安全性の評価：疾患関連症状、有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、身体検査、バイタル及び ECOG PS を評価する。世界保健機関（WHO）の報告基準に基づく抗腫瘍効果は患者ごとに要約する。

統計計画及び解析

本試験では有効性の統計解析を目的としておらず、推測解析は実施していない。生存率は Kaplan-Meier 法にて推定した。

2.7.6.2.4.2 患者の内訳

29例が組み入れられた。29例中22例に6.0 μ g/kg/週（11例）又は7.5 μ g/kg/週（11例）が投与された。■年■月時点8例が40週間の投与を完了し、1例が投与継続中である。

患者の年齢の中央値は56.0歳であった。患者の75%は男性であった。ベースライン時での ECOG PS は、10%（3/29例）が0、86%（25/29例）が1であった。人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性を[表2.7.6.2.4: 1]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.4: 1 人口統計学的特性の要約及びベースライン時の疾患特性（C/I97-349 試験）

患者数 (n, %)	29 (100)
性別 (n, % [†])	
男性	22 (75)
女性	7 (24)
年齢 (歳)	
中央値	56.0
範囲	37-78
体重 (kg)	
中央値	78.0
範囲	56-111
人種 (n, %)	
白人	29 (100)
ECOG PS (n, % [†])	
0	3 (10)
1	25 (86)
2	1 (3)
診断 (n, % [†])	
腎細胞癌	23 (79)
悪性黒色腫	2 (7)
胃癌	1 (3)
副腎癌	1 (3)
筋上皮腫	1 (3)
舌癌	1 (3)
†: 端数処理のため、%の合計は100にならない。	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group、PS: performance status	

投与量の要約

投与量の中央値は、低用量（0.75～4.5 µg/kg/週）では目標値と非常に近い値であり、6.0 µg/kg/週群においては5.6 µg/kg/週、7.5 µg/kg/週群では6.4 µg/kg/週であった。

2.7.6.2.4.3 結果

2.7.6.2.4.3.1 安全性

本試験に登録された29例中28例が少なくとも1件の有害事象を発現したが、これらの事象の多くは Grade 1又は2であった。Grade 3の有害事象は、8例（28%）でみられ、このうち1例は1.5 µg/kg/週群、2例は6.0 µg/kg/週群、5例は7.5 µg/kg/週群であった。Grade 4の有害事象はみられなかった。40週間の継続投与試験における PEG-IFN α-2b の有害事象プロファイルは、全般的に過去に IFN α-2b で報告された事象と同様であった。軽度及び中等度の有害事象、例えば筋痛、口内乾燥及び注射部位障害の発現率は用量に依存して増加した。臨床検査値の変動はわずかで、Grade 3又は4の血液毒性は高用量（6.0及び7.5 µg/kg/週群）でのみ、ごくまれに報告された。すべての有害事象を[表2.7.6.2.4: 2]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.4: 2 すべての有害事象（C/I97-349 試験）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
有害事象発現例数 [†]	1 (100)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	11 (100)	11 (100)
注射部位障害	0	1 (50)	0	0	4 (36)	4 (36)
注射部位炎症	0	1 (50)	0	0	4 (36)	3 (27)
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (9)	2 (18)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (9)	0
自律神経系障害	0	0	0	0	3 (27)	2 (18)
口内乾燥	0	0	0	0	3 (27)	2 (18)
全身・一般障害	1 (100)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	8 (73)	10 (91)
腹水	1 (100)	0	0	0	0	0
無力症	0	1 (50)	0	0	2 (18)	2 (18)
背部痛	0	1 (50)	0	0	1 (9)	3 (27)
胸痛	0	0	0	0	4 (36)	0
浮腫	0	0	0	0	0	1 (9)
紅斑	0	0	0	0	1 (9)	0
疲労	0	2 (100)	0	1 (50)	5 (45)	3 (27)
発熱	0	1 (50)	0	1 (50)	0	4 (36)
頭痛	0	2 (100)	0	1 (50)	3 (27)	3 (27)
インフルエンザ様症候群	0	0	1 (50)	0	1 (9)	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (9)	0
疼痛	1 (100)	1 (50)	0	1 (50)	4 (36)	3 (27)
悪寒	0	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (9)	1 (9)
体重減少	0	1 (50)	0	0	4 (36)	3 (27)
心血管障害	1 (100)	0	0	1 (50)	2 (18)	1 (9)
下肢浮腫	1 (100)	0	0	1 (50)	0	0
失神	0	0	0	0	2 (18)	1 (9)
中枢神経・末梢神経障害	0	1 (50)	0	0	2 (18)	5 (45)
失語症	0	0	0	0	0	1 (9)
錯乱	0	1 (50)	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0	1 (9)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (9)	2 (18)
感覚鈍麻	0	1 (50)	0	0	1 (9)	3 (27)
神経痛	0	0	0	0	0	1 (9)
錯感覚	0	0	0	0	1 (9)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.4: 2 すべての有害事象（C/I97-349 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
振戦	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
胃腸障害	1 (100)	2 (100)	0	0	8 (73)	8 (73)
腹部膨満	0	1 (50)	0	0	1 (9)	0
腹痛	1 (100)	0	0	0	1 (9)	2 (18)
食欲不振	0	1 (50)	0	0	5 (45)	4 (36)
便秘	0	1 (50)	0	0	3 (27)	1 (9)
下痢	1 (100)	1 (50)	0	0	2 (18)	1 (9)
消化不良	0	0	0	0	3 (27)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (9)
おくび	0	1 (50)	0	0	0	0
鼓腸	0	1 (50)	0	0	1 (9)	0
胃炎	0	0	0	0	0	1 (9)
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (9)
軟便	0	0	0	0	1 (9)	0
メレナ	0	0	0	0	0	1 (9)
悪心	0	2 (100)	0	0	2 (18)	3 (27)
嘔吐	0	1 (50)	0	0	1 (9)	2 (18)
感染症および寄生虫症	0	1 (50)	0	0	1 (9)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	1 (9)	0
歯膿瘍	0	1 (50)	0	0	0	0
筋・骨格系障害	0	1 (50)	0	0	4 (36)	6 (55)
関節痛	0	1 (50)	0	0	2 (18)	2 (18)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (9)
筋痛	0	0	0	0	3 (27)	5 (45)
心筋、心内膜、心膜および弁膜障害	0	0	0	0	0	1 (9)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (9)
精神障害	0	1 (50)	1 (50)	1 (50)	3 (27)	4 (36)
健忘	0	0	0	1 (50)	0	1 (9)
不安	0	0	0	0	1 (9)	0
無感情	0	0	1 (50)	0	0	1 (9)
食欲亢進	0	0	0	1 (50)	0	0
集中力障害	0	0	1 (50)	0	1 (9)	0
うつ病	0	0	1 (50)	1 (50)	1 (9)	1 (9)
不眠症	0	1 (50)	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.4: 2 すべての有害事象（C/I97-349 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
不眠症悪化	0	0	0	0	0	1 (9)
精神薄弱	0	0	0	1 (50)	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (9)
傾眠	0	0	0	0	0	1 (9)
思考異常	0	0	0	0	0	1 (9)
生殖器障害、女性	0	0	0	0	1 (33) *	0
膣出血	0	0	0	0	1 (33)	0
耐性機構障害	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
モニリア症	0	0	0	0	1 (9)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (9)
呼吸器系障害	1 (100)	1 (50)	0	1 (50)	8 (73)	4 (36)
乾性咳嗽	0	0	0	0	1 (9)	0
咳嗽	0	0	0	1 (50)	4 (36)	1 (9)
呼吸困難	1 (100)	1 (50)	0	0	2 (18)	2 (18)
喀血	0	0	0	0	1 (9)	0
鼻閉	0	0	0	0	0	1 (9)
咽頭炎	0	0	0	0	2 (18)	0
肺炎	0	0	0	0	0	2 (18)
呼吸障害	0	0	0	0	1 (9)	0
鼻炎	0	1 (50)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (9)
皮膚および付属器障害	1 (100)	0	1 (50)	1 (50)	5 (45)	6 (55)
ざ瘡	0	0	0	1 (50)	0	0
脱毛症	0	0	0	1 (50)	4 (36)	1 (9)
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
腫瘍、新生物	0	0	0	0	1 (9)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (9)
そう痒症	1 (100)	0	0	0	1 (9)	1 (9)
発疹	0	0	0	1 (50)	1 (9)	1 (9)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1 (9)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (18)	0
乾癬様皮疹	0	0	0	0	0	1 (9)
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (9)	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (9)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.4: 2 すべての有害事象（C/I97-349 試験）（つづき）

	患者数 (%)					
	0.75 µg/kg 群	1.5 µg/kg 群	3.0 µg/kg 群	4.5 µg/kg 群	6.0 µg/kg 群	7.5 µg/kg 群
尋常性白斑	0	0	1 (50)	0	0	0
特殊感覚障害、その他	0	0	0	0	1 (9)	0
味覚倒錯	0	0	0	0	1 (9)	0
尿路障害	0	0	0	0	2 (18)	1 (9)
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (9)
血尿	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
尿路感染	0	0	0	0	1 (9)	0
血管（心血管以外）障害	0	0	0	0	2 (18)	0
片頭痛	0	0	0	0	2 (18)	0
眼障害	0	1 (50)	1 (50)	0	1 (9)	0
眼の異常	0	0	1 (50)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (9)	0
視覚異常	0	1 (50)	0	0	0	0
報告された有害事象は、シェーリング・プラウ社でカスタマイズした世界保健機関の副作用用語集（WHO ART）を用いてコード化された。 本項では WHO ART 基本語に読み替えられた有害事象は、MedDRA/J ver. 9.1で和訳した。 †：同一の患者に複数の事象が発現している。 ‡：%は女性患者の人数（n=3）に基づき計算した。						

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.4.3.2 有効性

29例の患者が基準に合致し、本継続投与試験に組み入れられた。進行性腎細胞癌などの様々な固形がん患者において、0.75～7.5 µg/kg/週の投与量で PEG-IFN α-2b を40週間投与した際に抗腫瘍効果が認められた。前の試験（C/I97-188試験）において、はじめの12週間で観察された有効性は、本継続投与試験でもおおむね維持された。本試験では4例に CR が、5例に PR が報告された（試験終了時の評価として）。この内訳は、2例が悪性黒色腫（いずれも CR）、6例が腎細胞癌（CR2例、PR4例）、1例が副腎癌（PR）であった。効果が報告された時期は、悪性黒色腫1例（CR）及び腎細胞癌1例（CR）の2例は本継続投与試験期間中（いずれの患者も初期効果評価は PR であったが、試験終了時には CR と判断された）、その他の患者は、前の試験（C/I97-188試験）の期間中であった。継続投与試験に組み入れられた29例の患者では、1年または2年生存率はそれぞれ86%（95%CI=73～99%）及び58%（95%CI=38～76%）であった。

2.7.6.2.4.4 結論

PEG-IFN α-2b 0.75～7.5 µg/kg/週での継続投与は、持続的効果及び1、2年時点の良好な生存率を含め、種々の固形がん患者に対して有用な抗腫瘍効果を示した。

また、週1回の PEG-IFN α-2b の皮下投与では、固形がん患者にみられた副作用の多くは軽度又は中等度であり、重度の副作用はわずかであった。大多数の有害事象は予測可能な事象であり、すべての用量で忍容性が確認された。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.5: 1]に示す。

表 2.7.6.2.5: 1 治験薬の内容（P350/P05655 試験）

治験薬	力価	ロット番号	剤型	有効期限
PEG-IFN α -2b	888 μ g 凍結乾燥製剤 単回使用バイアル	1 CO 625	注射剤	■年■月

診断／選択基準

年齢が18～79歳、体格指数（BMI）が19～40 kg/m²の男女で、治験のすべての手順を理解し、同意した被験者（患者又は健康成人）を本治験に組み入れた。女性被験者については妊娠又は授乳中でないこととし、妊娠可能な女性被験者は、指定された期間、性交を控えるか、所定の避妊法を用いることとした。男性被験者は、指定された期間、性交を控えるか、所定の避妊法を用いることとした。腎機能が正常な健康被験者は、人種、性別、年齢（±5歳）及びBMI（±15%）を腎機能障害患者と対応させた。

評価基準

PEG-IFN α -2b の投与前及び投与後288時間まで血清中 PEG-IFN α -2b 濃度測定用の採血を実施し、血清中薬物動態パラメータ（AUC_{0-∞}、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、CL/F、Vd/F）を評価した。血液透析を要するグループ3の被験者については、1日目が血液透析日と重ならないようにし、24時間以降の採血は、いずれも予定されている採血時点でかつ血液透析よりも前に実施した。このほかに、薬理遺伝学的解析用の血液検体を1日目の投与前に採取した。この検体は、今後の解析のために米国ウエストポイントの Merck Research Laboratories で保管するものである。

安全性の評価として、所定の時点にバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、安全性臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、及び女性では妊娠検査）、12誘導 ECG 及びコロネア自殺評価スケール（C-SSRS）を含む臨床評価を行った。治験期間中を通じて、有害事象についてモニタリングを実施した。

統計計画及び解析

中等度及び重度腎機能障害患者、並びに人口統計学的特性を対応させた健康被験者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した際の PEG-IFN α -2b の薬物動態パラメータ（AUC_{0-∞}、AUC_{0-last}、C_{max} など）について、線形混合効果モデルを用いた比較解析を実施した。モデルには、グループ、年齢、性別、人種及び BMI を固定効果、マッチドペアを変量効果として組み入れることとした。しかし、モデルにマッチングの基準〔人種、性別、年齢（±5歳）及び BMI（±15%）〕を組み入れたことから、変量効果としてマッチドペアを組み入れると過剰パラメータ化となるため、最終解析で用いたモデルではマッチドペアをモデルから除外した。最終解析で用いたモデルでは、グループ、人種及び性別のみを固定効果として組み入れ、年齢及び BMI は共変量とした。比較解析

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

に際しては、各薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} ）を対数変換し、前述の線形混合効果モデルから最小二乗幾何平均比（GMR）及び90%CI を求めたのち、逆対数変換した値〔最小二乗幾何平均（GM）、GMR 及びそれぞれの90%CI など〕を結果に記載した。さらに、これらの薬物動態データを、過去に腎機能障害患者に低用量を投与した別試験（P02336試験）で得られた薬物動態データと併合した。併合データは要約するとともに、 $AUC_{0-\infty}$ を y 軸、推定クレアチニンクリアランス（CLcr）を x 軸としてグラフに示した。併合データについて、投与量（固定効果）、CLcr 及び投与量×CLcr（有意な場合）の項を組み入れたモデルを用いて、 $AUC_{0-\infty}$ に対する CLcr の回帰分析を行った。

2.7.6.2.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.5: 2]に示す。

表 2.7.6.2.5: 2 被験者の内訳（P350/P05655 試験）

	グループ1	グループ2	グループ3
登録：	12例	7例 [†]	6例
男性（年齢の範囲）	11例（39～71歳）	6例（54～72歳）	5例（43～74歳）
女性（年齢の範囲）	1例（43歳）	1例（75歳） [†]	1例（39歳）
完了	12例	7例 [†]	6例
中止：	0例	0例	0例
臨床症状の有害事象	0例	0例	0例
臨床検査値の有害事象	0例	0例	0例
その他	0例 ^l	0例 ^l	0例 ^l
グループ1： 腎機能障害患者と人口統計学的特性を対応させた腎機能が正常な健康被験者（推定 CLcr が 80 mL/min/1.73 m²以上）。 グループ2： 中等度腎機能障害患者（推定 CLcr が30～50 mL/min/1.73 m²）。 グループ3： 重度腎機能障害患者（推定 CLcr が30 mL/min/1.73 m²未満）又は血液透析を施行中の末期腎疾患（ESRD）患者。 [†] グループ2で生じた治験実施計画書からの逸脱は以下のとおり： 患者 AN 0202（75歳女性）はグループ2に登録後、投与を受け、治験のすべての手順を完了したが、本治験でのCLcrの計算に誤った体重が使用されていた。誤った体重（124 kg）で計算したCLcrは41.0 mL/min/1.73 m²であったが、正しい体重（56.9 kg）で計算したところ、体表面積で補正したCLcrは61 mL/min/1.73 m²であった。選択基準に従い、この患者を中等度腎機能障害患者として本治験に組み入れるのは不適格と判断した。この患者に関する安全性データ及び治験薬の血清中濃度は報告書に記載されているが、要約統計量には一切含まれていない。患者 AN 0202に対応する腎機能が正常な健康対照被験者は登録されなかった。患者 AN 0202に代わって患者 AN 0207を補充し、患者 AN 0207に対応する健康対照被験者1例（AN 0111）を登録した。			

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.5.3 結果

2.7.6.2.5.3.1 薬物動態

中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害／末期腎疾患（ESRD）患者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータについて、人口統計学的特性を対応させた健康対照被験者と統計的に比較した結果を[表2.7.6.2.5: 3]及び[表2.7.6.2.5: 4]に示す。健康対照被験者群に対する中等度腎機能障害患者群の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 1.43（1.07, 1.91）、1.42（1.06, 1.91）及び1.26（0.82, 1.94）であった。健康対照被験者群に対する重度腎機能障害患者群の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比（90%CI）は、それぞれ2.16（1.59, 2.93）、2.09（1.53, 2.84）及び1.39（0.88, 2.21）であった。健康対照被験者群に比べ、中等度及び重度腎機能障害患者群では、概して CL/F、Vd/F の値が低く、 $t_{1/2}$ が長かった。また、その傾向は、中等度腎機能障害患者群より重度腎機能障害患者群で大きかった。 T_{max} のばらつきは大きかったが、 T_{max} の中央値は、重度腎機能障害患者群（60時間）の方が中等度腎機能障害患者群及び健康対照被験者群（12時間）より長かった。

表 2.7.6.2.5: 3 中等度腎機能障害患者及び健康対照被験者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの統計的比較
(P350/P05655 試験)

薬物動態 パラメータ	中等度腎機能障害患者群 (グループ2)			健康対照被験者群 (グループ1)			中等度腎機能障害患者群／ 健康対照被験者群		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE [†]
$AUC_{0-\infty}$ [‡] (pg•hr/mL)	6	435500	(248562, 763030)	12	305315	(175840, 530126)	1.43	(1.07, 1.91)	0.317
AUC_{0-last} [‡] (pg•hr/mL)	6	408890	(232551, 718944)	12	286946	(164687, 499968)	1.42	(1.06, 1.91)	0.319
C_{max} [‡] (pg/mL)	6	3210	(1387, 7431)	12	2548	(1116, 5819)	1.26	(0.82, 1.94)	0.474
Vd/F [‡] (L)	6	72.3	(32.9, 159)	12	90.6	(41.8, 197)	0.80	(0.53, 1.20)	0.445
CL/F [‡] (mL/min)	6	12.7	(7.10, 22.8)	12	18.5	(10.4, 32.9)	0.69	(0.51, 0.93)	0.330
T_{max} [§] (hr)	6	12.0	(12.0, 72.0)	12	12.0	(9.00, 72.0)			
$t_{1/2}$ (hr)	6	50.7	12.7	12	41.9	31.9			
[†] rMSE：ANOVA モデルで求めた条件付き平均二乗誤差（残差誤差）の平方根 rMSE×100%は被験者内%CV の近似値 [‡] 自然対数変換値に対して実施した線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出 [§] T_{max} の中央値（最小値、最大値） $t_{1/2}$ の幾何平均値及び幾何%CV CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均値の比									

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.5: 4 重度腎機能障害患者／血液透析実施中の末期腎疾患患者及び健康対照被験者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した際の血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータの統計的比較（P350／P05655 試験）

薬物動態パラメータ	重度腎機能障害患者群（グループ3）			健康対照被験者群（グループ1）			重度腎機能障害患者群／健康対照被験者群		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE [†]
AUC _{0-∞} [‡] (pg•hr/mL)	6	658414	(395165, 1097033)	12	305315	(175840, 530126)	2.16	(1.59, 2.93)	0.317
AUC _{0-last} [‡] (pg•hr/mL)	6	598864	(358269, 1001029)	12	286946	(164687, 499968)	2.09	(1.53, 2.84)	0.319
C _{max} [‡] (pg/mL)	6	3551	(1654, 7624)	12	2548	(1116, 5819)	1.39	(0.88, 2.21)	0.474
Vd/F [‡] (L)	6	55.9	(27.3, 114)	12	90.6	(41.8, 197)	0.62	(0.40, 0.95)	0.445
CL/F [‡] (mL/min)	6	8.02	(4.71, 13.6)	12	18.5	(10.4, 32.9)	0.43	(0.31, 0.60)	0.330
T _{max} [§] (hr)	6	60.0	(24.0, 96.3)	12	12.0	(9.00, 72.0)			
t _{1/2} (hr)	6	58.1	17.2	12	41.9	31.9			

[†] rMSE：ANOVA モデルで求めた条件付き平均二乗誤差（残差誤差）の平方根
rMSE×100%は被験者内%CV の近似値
[‡] 自然対数変換値に対して実施した線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出
[§] T_{max} の中央値（最小値、最大値）
^{||} t_{1/2}の幾何平均値及び幾何%CV
CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均値の比

2.7.6.2.5.3.2 安全性

本治験において、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害又は血液透析中の ESRD 患者、及び人口統計学的特性を対応させた健康対照被験者に PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg を単回皮下投与した際の忍容性は良好であった。有害事象による中止例はなく、妊娠及び死亡はなかった。グループ3の1例（患者 AN 0305）で重篤な有害事象として重度の低血糖症が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断された。その他の有害事象は、1例を除いていずれも軽度又は中等度であった。重度の1例は多汗症で、一過性で臨床上問題とならない事象であったが、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。全例で治験薬投与と因果関係のある有害事象が1件以上報告された。本治験の適格患者／被験者において多く認められた治験薬投与と因果関係のある有害事象は、発熱（グループ1：75%、グループ2：83%、グループ3：67%）、悪寒（グループ1：75%、グループ2：83%、グループ3：50%）及び頭痛（グループ1：67%、グループ2：67%、グループ3：50%）であった。誤ってグループ2に登録された患者 AN 0202では6件の有害事象が報告され、うち軽度が5件（発熱、食欲減退、背部痛、過度の口渇、及び疲労）、中等度が1件（口内乾燥）で、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の安全性パラメータの変化と投与との間に臨床上に意味のある相関は認められなかった。本治験では C-SSRS を実施したが、自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。腎機能障害患者では、投与前や治験期間中に安全性に関する臨床検査値にある程度の異常が認められたが、病態と一致するものであり

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

[例えば、血清ブドウ糖増加、血中尿素窒素増加、クレアチニン増加、基準値を下回るヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数]、PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 単回皮下投与はこれらの臨床検査値に著しい影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.2.5.4 結論

- 1) 中等度腎機能障害患者に PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したとき、血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 及び C_{max} について算出した健康対照被験者に対する GMR (90%CI) は、それぞれ1.43 (1.07, 1.91)、1.42 (1.06, 1.91) 及び1.26 (0.82, 1.94) であった。
- 2) 重度腎機能障害患者に PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したとき、血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 及び C_{max} について算出した健康対照被験者に対する GMR (90%CI) は、それぞれ2.16 (1.59, 2.93)、2.09 (1.53, 2.84) 及び1.39 (0.88, 2.21) であった。
- 3) 中等度及び重度腎機能障害患者に PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ を投与したときの曝露量の増加は、いずれも過去の試験で1.0 $\mu\text{g/kg/週}$ を投与したときと同程度で、影響の大きさは投与量に依存しないことが示唆された。したがって、中等度及び重度腎機能障害患者に6.0 $\mu\text{g/kg}$ を投与したときの曝露量の増加は、1.0及び4.5 $\mu\text{g/kg}$ を投与したときと同程度であると予想される。
- 4) 中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害又は血液透析中の ESRD 患者、及び腎機能が正常な健康対照被験者に PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.6.1 試験方法の概要

薬物代謝酵素の活性に及ぼす PEG-IFN α -2b の影響を検討する単回投与試験

■■■■年■■月■■日～■■■■年■■月■■日

第 I 相

各被験者は、スクリーニングにおける同意文書への署名時点から最終連絡時点（来院、電話等）までの約2ヵ月間本治験に参加した。第1期の-1日目に、プローブであるカフェイン200 mg（CYP1A2の基質）、ミダゾラム2 mg（CYP3A4の基質）、及びトルブタミド500 mg（CYP2C9の基質）からなるプローブカクテルを被験者に投与した。第1期の2日目に、デシプラミン50 mg（CYP2D6の基質）を投与した。第2期の1日目及び8日目に、PEG-IFN α -2b 3 μ g/kgを被験者に単回皮下投与した。第2期の9日目に、カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミドからなるプローブカクテルを再度投与した。第2期の11日目に、デシプラミン50 mgを再度投与した。

薬物代謝酵素（CYP 分子種：1A2、3A4、2C9及び2D6）の各プローブ基質を単独で単回経口投与、及び PEG-IFN α -2b 3 μ g/kg を反復皮下投与（週1回）後に各プローブ基質を単回経口投与した際の、各プローブ基質の薬物動態に及ぼす PEG-IFN α -2b の影響を検討する。

本試験は、健康成人男女被験者を対象とする、非盲検、投与順序固定（fixed-sequence）、単施設試験であり、薬物代謝酵素（CYP 分子種）の活性に及ぼす PEG-IFN α -2b の影響を検討するために実施した。第1期の-2日目に、被験者は治験実施施設に入院した。第1期の-1日目に、カフェイン200 mg（CYP1A2の基質）、ミダゾラム2 mg（CYP3A4の基質）及びトルブタミド500 mg（CYP2C9の基質）からなるプローブカクテルを被験者に経口投与したのち、薬物濃度測定用検体を投与後48時間まで採取した。2日目に、デシプラミン50 mg（CYP2D6の基質）を経口投与したのち、薬物濃度測定用検体を投与後120時間まで採取した。第2期の1日目及び8日目に、PEG-IFN

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

α -2b 3 μ g/kg を被験者に単回皮下投与した。8日目の投与前と投与後168時間まで（第2期の8日目から15日目まで）、薬物濃度測定用検体を採取した。

第2期の9日目に、プローブカクテル（カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミド）を再度投与し、薬物濃度測定用検体を投与後48時間まで採取した。第2期の11日目に、デシプラミン50 mg を再度投与したのち、薬物濃度測定用検体を投与後120時間まで（第2期の11日目から16日目まで）採取した。PEG-IFN α -2b 投与に伴うインフルエンザ様症状を最小限に抑制するため、第2期の1日目（PEG-IFN α -2b の初回投与）及び8日目の各 PEG-IFN α -2b（3 μ g/kg）投与前約1時間及び投与後36時間まで6時間ごとに、イブプロフェン600 mg を経口投与した。第2期の PEG-IFN α -2b 投与前に実施したイブプロフェン投与が、プローブ基質の血漿中薬物動態に影響を及ぼす可能性を考慮し、プローブカクテルの初回投与（第1期の-1日目）の約25時間前にもイブプロフェン600 mg を被験者に単回経口投与し、投与後36時間まで6時間ごとに投与した。

用量・剤型

第1期の-1日目に、カフェイン200 mg（1 x 200 mg 錠）、ミダゾラム2 mg（1 x 2 mg 錠）及びトルブタミド500 mg（1 x 500 mg 錠）からなるプローブカクテルを被験者に投与した。2日目に、デシプラミン50 mg（1 x 50 mg 錠）を投与した。第2期の1日目及び8日目に、PEG-IFN α -2b 3 μ g/kg を単回皮下注射した。第2期の9日目及び11日目にそれぞれ、プローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）及びデシプラミン50 mg を再度投与した。

治験薬の内容を[表2.7.6.2.6: 1]に示す。

表 2.7.6.2.6: 1 治験薬の内容（P392 試験）

薬剤	力価	ロット番号	剤型	管理番号
PEG-IFN α -2b	888 μ g/バイアル	WL00050913 及び WL00050912	皮下注用凍結乾燥製剤	WL00050944 及び WL00050945
Vivarian®（カフェイン）†	200 mg	該当せず	錠剤	該当せず
ミダゾラム塩酸塩‡	2 mg	該当せず	溶液	該当せず
トルブタミド§	500 mg	該当せず	錠剤	該当せず
デシプラミン	50 mg	該当せず	錠剤	該当せず
†: Vivarian®（カフェイン）（GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, L.P.社製製品）。Avella Specialty Pharmacy から受領。ロット番号は12101、有効期限は■■年■月であった。 ‡: ミダゾラム塩酸塩（Roxane Laboratories 社製製品）。Avella Specialty Pharmacy から受領。ロット番号は259803A、有効期限は■■年■月であった。 §: トルブタミド（Mylan Pharmaceuticals 社製製品）。The Apothecary Shops から受領。ロット番号は3020644、有効期限は■■年■月であった。 : デシプラミン（Epic Pharma, LLC 社製製品）。The Apothecary Shops から受領。ロット番号はEP110089、有効期限は■■年■月であった。				

診断／選択基準

年齢が18～55歳の成人健康非喫煙男女被験者のうち、治験前（スクリーニング）来院時に BMI が18.0～32.0 kg/m²であった者を本治験に組み入れた。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

評価基準

血漿中カフェイン濃度測定用の血液検体を、第1期の-1日目から2日目まで及び第2期の9日目から11日目までの、プローブカクテル投与前、及び投与後48時間までの各規定時点で採取した。血漿中ミダゾラム及びトルブタミド濃度測定用の血液検体を、第1期の-1日目から1日目まで及び第2期の9日目から10日目までの、プローブカクテル投与前、及び投与後24時間までの各規定時点で採取した。血漿中デシプラミン濃度測定用の血液検体を、第1期の2日目から第2期の1日目まで及び第2期の11日目から16日目までの、デシプラミン投与前、及び投与後120時間までの各規定時点で採取した。各期のプローブカクテルの投与後に、カフェイン、ミダゾラム、トルブタミド及びデシプラミンの血漿中濃度の薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 及び V/F ）を算出した。

血清中 PEG-IFN α -2b 濃度測定用の血液検体を、第2期の1日目及び8日目の投与前及び8日目の投与後168時間まで（第2期の8日目から15日目まで）の各規定時点で採取した。第2期の8日目の PEG-IFN α -2b 投与後に血清中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 及び V/F ）を算出した。

トルブタミド測定用の尿検体を、第1期の-1日目から2日目まで及び第2期の9日目から11日目まで、各期のプローブカクテル投与前、及びその後は規定時間ごとにトルブタミドの投与後48時間まで採取した。トルブタミドの48時間累積尿中排泄量及び当該収集区間における尿中トルブタミド排泄率を算出した。さらに、次のプローブ基質代謝物について尿中濃度データを収集した：パラキサンチン（カフェイン、CYP1A2）、1-ヒドロキシミダゾラム（ミダゾラム、CYP3A4）、ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミド（トルブタミド、CYP2C9）、並びに2-ヒドロキシデシプラミン（デシプラミン、CYP2D6）。しかし、入手したプローブ基質の薬物動態データに基づき、代謝物に関する探索的解析を実施する必要はないと考えられたため、当該代謝物データについては薬物動態解析を実施しなかった。

安全性と忍容性については、事前に定めた時点で得られた、バイタルサイン、病歴並びに身体所見、12誘導 ECG 及び臨床検査（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査）などの臨床評価によって評価した。治験期間中を通じて、有害事象をモニタリングした。

統計計画及び解析

各測定対象（カフェイン、ミダゾラム、トルブタミド及びデシプラミン）について AUC 及び $C_{\max}$ の個別データを解析前に自然対数変換し、投与を固定効果とする混合効果モデルを用いて別々に評価した。投与効果の分散が等しくないことを考慮するとともに、各被験者内の2回の投与効果測定間の相関をモデル化するため、非構造化共分散行列を、SAS[®] PROC MIXED の REPEATED ステートメントを介して使用した。固定効果に関する分母自由度の計算には Kenward と Roger の方法を用いた（DDFM=KR）。

$AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 及び $C_{\max}$ の両側90%CI は、対数尺度を用い、各プローブ（カフェイン、ミダゾラム、トルブタミド及びデシプラミン）と PEG-IFN α -2b の併用時の最小二乗平均値から各プローブ単独投与時の最小二乗平均値を減じた真の平均値差に基づき算出した。次に、選択した薬物動態パラメータの90%CI を累乗することにより、真の GMR [各プローブ（カフェイン、ミダゾラム、トルブタミド及びデシプラミン）と PEG-IFN α -2b の併用投与／各プローブの単独投与] の90%CI を得た。

薬物代謝酵素の活性に及ぼす PEG-IFN α -2b の反復皮下投与（3 $\mu\text{g/kg}$ 、週1回 x 2週間投与）後の影響を次のように推定した。

- 1) CYP1A2活性に及ぼす影響：PEG-IFN α -2b 存在下及び非存在下における、カフェイン単回経口投与後の血漿中カフェイン濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比で推定
- 2) CYP3A4活性に及ぼす影響：PEG-IFN α -2b 存在下及び非存在下における、ミダゾラム単回経口投与後の血漿中ミダゾラム濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比で推定
- 3) CYP2C9活性に及ぼす影響：PEG-IFN α -2b 存在下及び非存在下における、トルブタミド単回経口投与後の血漿中トルブタミド濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比で推定
- 4) CYP2D6活性に及ぼす影響：PEG-IFN α -2b 存在下及び非存在下における、デシプラミン単回経口投与後の血漿中デシプラミン濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比で推定

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.6.2 被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.6: 2]に示す。

表 2.7.6.2.6: 2 被験者の内訳（P392 試験）

登録：	16例 [†]
男性（年齢の範囲）	8例（30～49歳）
女性（年齢の範囲）	6例（23～43歳）
完了	13例
中止：	1例
臨床症状の有害事象	1例 [‡]
臨床検査値の有害事象	0例
その他	2例 [§]
[†] 治験実施計画書には、少なくとも12例の投与完了例を確保するため、16例の被験者を登録する予定であったことが明記されている。本治験では合計16例を登録し、14例に投与を行った。治験実施期間中、必要最小例数（12例）の被験者が既に治験を完了していたことから、治験依頼者は、2例を補うための追加コホートは実施しないとの決定を下した。	
[‡] 被験者1例（AN 0106）は、非重篤な臨床症状の有害事象により、第2期の8日目に治験責任医師の判断により試験中止となった。当該有害事象（注射部位反応）は、治験責任医師により PEG-IFN α -2b と因果関係があると判断された。	
[§] 当初 AN 0110として登録された被験者、及び被験者 AN 0111は、入院時（-1日目）に選択／除外基準を満たさなかった（臨床検査値が範囲外であった）ため、第1期のプロープ投与前に治験責任医師によって試験中止となった。当初 AN 0112として登録された被験者は、イブプロフェン投与後かつ当初 AN 0110として登録された被験者の試験中止後に、被験者 AN 0110として再度割り付けられた。	

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.6.3 結果

2.7.6.2.6.3.1 薬物動態

健康成人被験者を対象とし、PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間投与）併用下及び非併用下において、プローブカクテルによりカフェイン200 mg を単回経口投与した後の血漿中カフェイン濃度の薬物動態パラメータを統計的に比較した結果を[表2.7.6.2.6: 3]に示す。

表 2.7.6.2.6: 3 健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週 1 回 x 2 週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル単回投与後の
カフェインの血漿中動態の統計的比較（P392 試験）

カフェインの 薬物動態 パラメータ	N	プローブカクテル単独		PEG-IFN α -2b + プローブカクテル		PEG-IFN α -2b + プローブカクテル ／プローブカクテル単独		見かけの 被験者内 %CV ‡
		GM	95%CI	GM	95%CI	GMR	90%CI	
AUC _{0-∞} † (ng•hr/mL)	13	51400	(44100, 59800)	70100	(58500, 83800)	1.36	(1.25, 1.49)	12.380
AUC _{0-last} † (ng•hr/mL)	13	50700	(43400, 59100)	67800	(57300, 80400)	1.34	(1.23, 1.45)	11.740
C _{max} † (ng/mL)	13	5140	(4530, 5830)	5980	(5280, 6770)	1.16	(1.10, 1.24)	8.638
T _{max} ‖ (hr)	13	1.00	(0.50, 2.00)	1.00	(0.50, 3.00)			
t _{1/2} § (hr)	13	6.59	18.80	9.12	19.97			

被験者 AN 0106は第2期の8日目に中止したため、要約統計量から除外した。
当初 AN 0110として登録された被験者は、第1期のプローブ投与前に治験責任医師によって試験中止となった。当初 AN 0112として登録された被験者は、イブプロフェン投与後かつ当初 AN 0110として登録された被験者の試験中止後に、被験者 AN 0110として再度割り付けられた。
プローブカクテル単独：第1期の-1日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。
PEG-IFN α -2b + プローブカクテル：第2期の1日目及び8日目に PEG-IFN α -2b 皮下注射液（凍結乾燥製剤を溶解させた溶液）3 μ g/kg を単回皮下投与後、第2期の9日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。

† 自然対数変換値に対して実施した混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出。
‡ 見かけの被験者内変動係数 (%CV) = $100 \times \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \sigma_{AB})/2}$
 σ_A^2 と σ_B^2 は2つの投与群の対数尺度での分散（推定値）、及び σ_{AB} は対応する共分散（推定値）であり、いずれも線形混合効果モデルにより算出。
‖ T_{max} の中央値（最小値、最大値）。
§ 幾何平均値及び%CV = $100 \times \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ 。ただし σ^2 は、自然対数尺度上における分散の推定値。
CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均比

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

健康成人被験者を対象とし、PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間投与）併用下及び非併用下において、プローブカクテルによりミダゾラム2 mg を単回経口投与した後の血漿中ミダゾラム濃度の薬物動態パラメータを統計的に比較した結果を[表2.7.6.2.6: 4]に示す。

表 2.7.6.2.6: 4 健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週 1 回 x 2 週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル単回投与後のミダゾラムの血漿中動態の統計的比較（P392 試験）

ミダゾラムの 薬物動態 パラメータ	N	プローブカクテル単独		PEG-IFN α -2b + プローブカクテル		PEG-IFN α -2b + プローブカクテル ／プローブカクテル単独		見かけの 被験者内 %CV ‡
		GM	95%CI	GM	95%CI	GMR	90%CI	
AUC _{0-∞} † (ng•hr/mL)	13	46.8	(38.9, 56.2)	55.3	(44.6, 68.6)	1.18	(1.06, 1.32)	15.522
AUC _{0-last} † (ng•hr/mL)	13	45.0	(37.4, 54.1)	52.9	(43.0, 65.1)	1.18	(1.06, 1.31)	15.052
C _{max} † (ng/mL)	13	18.2	(15.5, 21.4)	22.6	(19.3, 26.5)	1.24	(1.07, 1.43)	20.576
T _{max} ‖ (hr)	13	0.50	(0.50, 1.01)	0.51	(0.50, 1.01)			
t _{1/2} § (hr)	13	5.27	36.31	6.75	32.37			

被験者 AN 0106は第2期の8日目に中止したため、要約統計量から除外した。
当初 AN 0110として登録された被験者は、第1期のプローブ投与前に治験責任医師によって試験中止となった。当初 AN 0112として登録された被験者は、イブプロフェン投与後かつ当初 AN 0110として登録された被験者の試験中止後に、被験者 AN 0110として再度割り付けられた。

プローブカクテル単独：第1期の-1日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。
PEG-IFN α -2b + プローブカクテル：第2期の1日目及び 8日目に PEG-IFN α -2b 皮下注射液（凍結乾燥製剤を溶解させた溶液） 3 μ g/kg を単回皮下投与後、第2期の9日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。

† 自然対数変換値に対して実施した混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出。
‡ 見かけの被験者内変動係数 (%CV) = $100 \times \sqrt{[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \sigma_{AB})/2]}$
 σ_A^2 と σ_B^2 は2つの投与群の対数尺度での分散（推定値）、及び σ_{AB} は対応する共分散（推定値）であり、いずれも線形混合効果モデルにより算出。
‖ T_{max} の中央値（最小値、最大値）。
§ 幾何平均値及び%CV= $100 \times \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ 。ただし σ^2 は、自然対数尺度上における分散の推定値。
CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均比

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

健康成人被験者を対象とし、PEG-IFN α-2b 反復皮下投与（3 μg/kg、週1回 x 2週間投与）併用下及び非併用下において、プローブカクテルによりトルブタミド500 mg を単回経口投与した後の血漿中トルブタミド濃度の薬物動態パラメータを統計的に比較した結果を[表2.7.6.2.6: 5]に示す。

表 2.7.6.2.6: 5 健康成人被験者における PEG-IFN α-2b 反復皮下投与（3 μg/kg、週 1 回 x 2 週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル単回投与後のトルブタミドの血漿中動態の統計的比較（P392 試験）

トルブタミドの 薬物動態 パラメータ	N [†]	プローブカクテル単独		PEG-IFN α-2b + プローブカクテル			PEG-IFN α-2b + プローブカクテル ／プローブカクテル単独			見かけの 被験者内 %CV [‡]
		GM	95%CI	N [†]	GM	95%CI	N [†]	GMR	90%CI	
AUC _{0-∞} [†] (μg•hr/mL)	9	564	(517, 614)	8	535	(480, 596)	6	0.95	(0.89, 1.01)	5.148
AUC _{0-last} [†] (μg•hr/mL)	13	507	(452, 568)	13	506	(444, 576)	13	1.00	(0.96, 1.04)	6.195
C _{max} [†] (μg/mL)	13	39.9	(35.2, 45.2)	13	39.6	(36.2, 43.3)	13	0.99	(0.92, 1.07)	10.433
T _{max} (hr)	13	4.00	(3.00, 8.00)	13	4.00	(3.00, 8.00)				
t _{1/2} [§] (hr)	9	7.20	15.33	8	6.89	12.33				

被験者 AN 0106は第2期の第8日目に中止したため、要約統計量から除外した。
 当初 AN 0110として登録された被験者は、第1期のプローブ投与前に治験責任医師によって試験中止となった。当初 AN 0112として登録された被験者は、イブプロフェン投与後かつ当初 AN 0110として登録された被験者の試験中止後に、被験者 AN 0110として再度割り付けられた。
 プローブカクテル単独：第1期の-1日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。
 PEG-IFN α-2b + プローブカクテル：第2期の1日目及び8日目に PEG-IFN α-2b 皮下注射液（凍結乾燥製剤を溶解させた溶液） 3 μg/kg を単回皮下投与後、第2期の9日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与。

† 自然対数変換値に対して実施した混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出。
 ‡ 見かけの被験者内変動係数 (%CV) = $100 \times \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \sigma_{AB})/2}$
 σ_A^2 と σ_B^2 は2つの投与群の対数尺度での分散（推定値）、及び σ_{AB} は対応する共分散（推定値）であり、いずれも線形混合効果モデルにより算出。
 || T_{max} の中央値（最小値、最大値）。
 § 幾何平均値及び%CV = $100 \times \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ 。ただし σ^2 は、自然対数尺度上における分散の推定値。
 ¶ 測定可能な時点数が不十分であったため、次の被験者では消失速度定数 kel（及び AUC_{0-∞} と t_{1/2}）を算出することができなかった。第1期：被験者 AN 0102、AN 0104、AN 0113、AN 0115；第2期：被験者 AN 0101、AN 0102、AN 0103、AN 0109、AN 0113。結果として、AUC_{0-∞}の統計的比較は被験者6例のみに基づいて実施した。
 CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均比

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

健康成人被験者を対象とし、PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間投与）併用下及び非併用下において、デシプラミン50 mg 及びプローブカクテルを単回経口投与した後の血漿中デシプラミン濃度の薬物動態パラメータを統計的に比較した結果を[表2.7.6.2.6: 6]に示す。

表 2.7.6.2.6: 6 健康成人被験者における PEG-IFN α -2b 反復皮下投与（3 μ g/kg、週 1 回 x 2 週間）併用下又は非併用下でのプローブカクテル及びデシプラミン単回投与後のデシプラミンの血漿中動態の統計的比較（P392 試験）

デシプラミンの薬物動態パラメータ	N	プローブカクテル + デシプラミン		PEG-IFN α -2b + プローブカクテル + デシプラミン		PEG-IFN α -2b + プローブカクテル + デシプラミン / プローブカクテル + デシプラミン		見かけの被験者内 %CV [‡]
		GM	95%CI	GM	95%CI	GMR	90%CI	
AUC _{0-∞} [†] (ng•hr/mL)	13	332	(223, 493)	431	(285, 653)	1.30	(1.18, 1.43)	13.448
AUC _{0-last} [†] (ng•hr/mL)	13	322	(215, 481)	417	(273, 637)	1.30	(1.18, 1.43)	13.811
C _{max} [†] (ng/mL)	13	16.6	(12.2, 22.5)	17.9	(13.0, 24.7)	1.08	(1.00, 1.16)	10.630
T _{max} (hr)	13	6.00	(3.00, 8.00)	7.00	(4.00, 8.00)			
t _{1/2} [§] (hr)	13	14.24	28.50	16.18	25.84			

被験者 AN 0106は第2期の8日目に中止したため、要約統計量から除外した。
 当初 AN 0110として登録された被験者は、第1期のプローブ投与前に治験責任医師によって試験中止となった。当初 AN 0112として登録された被験者は、イブプロフェン投与後かつ当初 AN 0110として登録された被験者の試験中止後に、被験者 AN 0110として再度割り付けられた。
 プローブカクテル + デシプラミン：第1期の-1日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与後、第1期の2日目にデシプラミン50 mg（プローブ）を単回経口投与。
 PEG-IFN α -2b + プローブカクテル + デシプラミン：第2期の1日目及び8日目に PEG-IFN α -2b 皮下注射液（凍結乾燥製剤を溶解させた溶液） 3 μ g/kg を単回皮下投与、第2期の9日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg、ミダゾラム2 mg 及びトルブタミド500 mg）を単回経口投与後、第2期の11日目にデシプラミン50 mg（プローブ）を単回経口投与。

† 自然対数変換値に対して実施した混合効果モデルから得られた最小二乗平均値と信頼区間を逆変換して算出。
[‡] 見かけの被験者内変動係数 (%CV) = $100 \times \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \sigma_{AB})/2}$
 σ_A^2 と σ_B^2 は2つの投与群の対数尺度での分散（推定値）、及び σ_{AB} は対応する共分散（推定値）であり、いずれも線形混合効果モデルにより算出。
^{||} T_{max} の中央値（最小値、最大値）。
[§] 幾何平均値及び%CV = $100 \times \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ 。ただし σ^2 は、自然対数尺度上における分散の推定値。
 CI：信頼区間、GM：最小二乗幾何平均値、GMR：最小二乗幾何平均比

2.7.6.2.6.3.2 安全性

本治験で実施した投与（プローブカクテル単独、プローブカクテル + デシプラミン、PEG-IFN α -2b 単独、PEG-IFN α -2b + プローブカクテル及び PEG-IFN α -2b + プローブカクテル + デシプラミン）は、これらの薬剤を健康成人に投与した際の既知の副作用及び期待する効果を考慮すると、本治験の健康成人男女において忍容性は良好であった。重篤な有害事象（臨床症状の有害事象又は臨床検査値の有害事象）、臨床的に注目すべき有害事象、妊娠及び死亡の報告はなかった。1例は非重篤な注射部位反応（重症度は中等度）のために、治験責任医師が試験中止と判断し、PEG-IFN α -2b 単独投与と因果関係があると判断された。2例（AN 0110及び AN 0111）は、入院時（-1日目）に臨床検査値が範囲外であったことから選択／除外基準を満たさず、第1期のプローブ投与前に治験責任医師によって試験中止が判断された。当初 AN 0112として登録された被験者は、イブプロフェン投与後かつ当初 AN 0110として登録された被験者の試験中止後に、被験者 AN 0110として再度割り付けられた。

14例の被験者について合計96件の非重篤な有害事象（臨床症状の有害事象85件、臨床検査値の有害事象11件）が報告された。本治験で発現した臨床症状の有害事象74件及び臨床検査値の有害事象11件は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬との因果関係がある74件の臨床症状の有害事象のうち、1件はプローブカクテル単独投与、2件はプローブカクテル + デシプラミン投与、42件は PEG-IFN α -2b 単独投与、7件は PEG-IFN α -2b + プローブカクテル投与、及び22件は PEG-IFN α -2b + プローブカクテル + デシプラミン投与において発現した。治験薬と因果関係のある11件の臨床検査値の有害事象は、PEG-IFN α -2b + プローブカクテル + デシプラミン投与において発現した。治験責任医師により、治験薬と因果関係のある臨床検査値の有害事象のすべてが PEG-IFN α -2b のみと因果関係があると判断された。最も高頻度（全被験者の50.0%以上）に発現した臨床症状の有害事象は、注射部位紅斑、頭痛及び筋肉痛であり、その大半が PEG-IFN α -2b 単独投与後に発現した。臨床検査値の有害事象は8例（全体の57.1%）で発現し、好中球数減少（8例）及び白血球数減少（3例）であった。報告された臨床症状の有害事象と臨床検査値の有害事象はいずれも一過性かつ概して軽度で、治験終了時までには回復した。バイタルサイン及び ECG 安全性パラメータに、治験薬と因果関係がある一貫した変化は認められなかった。

2.7.6.2.6.4 結論

- 1) PEG-IFN α -2b の反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）により CYP1A2活性が低下した：
カフェインの曝露量は、カフェイン200 mg 単独単回投与と比べ PEG-IFN α -2b 反復投与と
プローブカクテルによるカフェイン200 mg 単回経口投与の併用で約36%増加した。
- 2) PEG-IFN α -2b の反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）により CYP3A4活性が低下した：
ミダゾラムの曝露量は、ミダゾラム2 mg 単独単回投与と比べ PEG-IFN α -2b 反復投与と
プローブカクテルによるミダゾラム2 mg 単回経口投与の併用で約18%増加した。
この小さな差が臨床的に重要である可能性は低い。
- 3) PEG-IFN α -2b の反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）は CYP2C9活性に影響を及ぼさな
かった：トルブタミドの曝露量は、トルブタミド500 mg 単独単回投与と比べ PEG-IFN α -2b
反復投与とプローブカクテルによるトルブタミド500 mg 単回経口投与の併用で同程度で
あった。
- 4) PEG-IFN α -2b の反復皮下投与（3 μ g/kg、週1回 x 2週間）により CYP2D6活性が低下した：
デシプラミンの曝露量は、デシプラミン50 mg 単独単回投与と比べ PEG-IFN α -2b 反復投与
とデシプラミン50 mg 単回経口投与の併用で約30%増加した。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

用量・剤型

第1期1日目に、プラセボ（生理食塩液）を単回皮下投与した。第2期1日目に、PEG-IFN α -2b4.5 μ g/kg を皮下投与した。

プラセボ投与（第1期1日目）及びPEG-IFN α -2b 投与（第2期1日目）の約1時間前にアセトアミノフェン1000 mg 及びイブプロフェン600 mg を投与した。第1期1日目及び第2期1日目の治験薬投与後24時間まで6時間ごとにイブプロフェン600 mg（合計4回）及びアセトアミノフェン650 mg（合計4回）を投与した。被験者は第2期2日目に退院した。

治験薬の内容を[表2.7.6.2.7: 1]に示す。

表 2.7.6.2.7: 1 治験薬の内容（P391 試験）

治験薬	力価	ロット番号	剤型	管理番号
PEG-IFN α -2b	4.5 μ g/kg	WL00050913	皮下注用溶解用 凍結乾燥製剤	WL00050899
塩化ナトリウム注射液、USP 0.9% [†]	該当なし	該当なし	皮下注用	
[†] 塩化ナトリウム注射液、USP 0.9%（APP Pharmaceuticals, LLC 社製）は、治験実施施設の医薬品在庫から入手した。ロット番号は6004194（有効期限 年 月）である。				

診断／選択基準

年齢が18～55歳、BMI が18～32 kg/m²の成人男女を本試験に組み入れた。妊娠中、妊娠予定（試験終了後3ヵ月以内）及び授乳中の女性は除外した。

評価基準

心臓力学：

第1期及び第2期の1日目午前の治験薬投与前及び治験薬投与後3、6、9、12、16、20、24、28、32及び36時間に連続 ECG 検査（5回ずつ測定）を実施した。ECG 測定前に10分間以上は半仰臥位にした。ECG を12誘導デジタルホルターECG モニターで記録し、メモリーカードに保存した。12誘導 ECG のデジタルファイルは、バリデートされた解析システム（Quintiles CSS）で抽出した。

薬物動態及び心臓力学／薬物動態関係：

PEG-IFN α -2b 濃度測定用の血清検体を、第2期1日目の治験薬投与前及び投与後36時間まで採取した。第2期の PEG-IFN α -2b 4.5 μ g/kg 単回皮下投与後に血漿中 PEG-IFN α -2b 濃度の薬物動態パラメータ（AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}）を算出した。PEG-IFN α -2b の濃度と QTc 間隔（時間を一致させた）との関係を検討した。

安全性：

投与期前後に身体所見（バイタルサインを含む）及び安全性に関する臨床検査値を得た。各期の治験薬投与前に ECG 検査を実施した。さらに、-1日目にバイタルサイン及び安全性に関する臨床検査値を評価した。入院中に1日1回バイタルサイン（血圧及び心拍数）を測定し、各投与期の

予定された ECG 検査時点ごとに口腔体温を測定した。各投与期1日目の治験薬投与後0、3、6、9、12、16、20、24、28、32及び36時間時点で ECG を測定した。妊娠の可能性のある女性被験者に対して、治験前、-1日目、及び治験後に妊娠検査（血清 β -hCG）を実施した。治験期間中、有害事象について観察した。

統計計画及び解析

心臓力学：

QTc 間隔のベースラインからの変化量（すべての補正方法に関して）を、治験薬、時間及び治験薬と時間の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデルを用いて評価した。複合対称型の共分散構造を使用した。治験実施計画書に規定された QTc 間隔測定時点すべてで測定した QTc 間隔のベースラインからの変化について、平均値の差（PEG-IFN α -2b – プラセボ）を両側90%CI と共に算出した。QTc 間隔の絶対値を探索的に解析した。その際、治験薬投与前の追加の時点を用いたベースラインからの変化量に対するものと同じのモデルと手法を適用した。治験薬と時点の組み合わせごとに QTc 間隔の平均値の両側90%CI を求めた。また、QTc 間隔の要約統計量（算術平均及び標準偏差）を治験薬別及び時点別に報告した。QTc 間隔のベースラインからの変化量について、カットポイント（ ≤ 30 、 ≤ 60 及び > 60 ms）に基づいて治験薬別及び時点別に、重複なく計数を示した。また、以下のパラメータについても、各カットポイントに基づいて治験薬別及び時点別に、重複なく計数を示した；

- QTc 間隔の絶対値（カットポイント： ≤ 450 、 ≤ 480 、 ≤ 500 、及び > 500 ms）
- PR 間隔のベースラインからの変化値（カットポイント： $< 25\%$ 及び $\geq 25\%$ ）
- PR 間隔の絶対値（カットポイント： ≤ 200 ms 及び > 200 ms）
- QRS 幅のベースラインからの変化値（カットポイント： $< 25\%$ 及び $\geq 25\%$ ）
- QRS 幅の絶対値（カットポイント： ≤ 120 ms 及び > 120 ms）

QT 間隔を心拍数（RR 間隔）で補正するために、Fridericia 法を用いた（QTcF）。補正係数（1/3）の妥当性は、図を使い QTcF 間隔と RR 間隔のデータに線形単回帰法を適用することにより評価した。QT 間隔の Fridericia 法による補正が、検討範囲の RR 間隔の変化を説明するのに不十分であることが判明した場合、試験集団特有の補正法（QTcP）など別の補正方法を検討することにした。

薬物動態：

PEG-IFN α -2b のすべての血清中濃度及び薬物動態パラメータ（ AUC_{0-last} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ ）を要約した。

薬物動態／心臓力学関係：

PEG-IFN α -2b の血清中濃度と QTcP 間隔との関係を、図を使って探索した。時間を一致させて収集した個々の QTcP 間隔のベースラインからの変化と個々の PEG-IFN α -2b の血漿中濃度をプロ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

ットし、回帰式と共に示した。

2.7.6.2.7.2 被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.7: 2]に示す。

表 2.7.6.2.7: 2 被験者の内訳（P391 試験）

登録：	39例 [†]
男性（年齢の範囲）	23例（22～54歳）
女性（年齢の範囲）	16例（25～53歳）
完了	38例
中止：	1例
臨床症状の有害事象	1例 [†]
臨床検査値の有害事象	0例
その他	0例
[†] 治験実施計画書には、36例以上の治験完了例を確保するために40例の被験者を組み入れると明記されている。本治験に合計39例を組み入れ、治験薬を投与した。治験責任医師は、被験者 AN0110の治験参加を第2期1日目の投与前に尿路感染のため中止した。	

2.7.6.2.7.3 結果

2.7.6.2.7.3.1 心臓力学

Fridericia法を用いたQT間隔の補正は不十分であったため、QTcP間隔（試験集団特有の補正法）を用いて心臓力学解析を行った。PEG-IFN α -2b 群とプラセボ群とのQTcP間隔の最小二乗平均（LSM）の差に対する両側90%CIの上限値は、治験薬投与後のすべての時点で10 ms未満であった。QTcP間隔のLSM増加の最大値（プラセボ群との差）は3.62 ms（1.05, 6.19）であった。QTcP間隔の短縮傾向は1日目と2日目の両日で、PEG-IFN α -2b投与後36時間まで観察された。この傾向はプラセボ投与後には観察されなかった。LSM減少の最大値（プラセボ群との差）は-16.85（-19.42, -14.28）であった。カテゴリーカル解析では注目すべき点はなく、QTcP間隔の実測値の大半は450 ms未満で、ベースラインからの変化が30 msを超えるものはなかった。さらに、PR間隔、QRS幅、T波の形態、U波の出現を含むECGパラメータに著しい変化は認められなかった。PEG-IFN α -2bの投与後12時間に洞性頻脈の発現増加が認められ、投与後約36時間に被験者の大半で、QTcP間隔の平均値の短縮が最大になると共に体温上昇が認められた。

2.7.6.2.7.3.2 薬物動態／心臓力学関係

QTcP間隔のベースラインからの変化量は増加せず、わずかに減少傾向を示し、PEG-IFN α -2bの血清中濃度[傾き=-0.002771、(95%CI -0.004426, -0.00115)]及び体温[傾き=-6.898154、(95%CI -8.790123, -5.006185)]は上昇した。QT間隔短縮に及ぼす体温の役割についてさらなる理解を得るために、系統的解析を行った。これらの解析に基づき、QT間隔に及ぼす高体温の影響に関する文献報告、濃度-QT関係を解析するためのRR補正した両投与期のデータ解析及び2つの補助的方法を用いた解析を統合したエビデンス全体から以下のことが考えられる；

- 1) 本試験で見られたQT間隔短縮は、PEG-IFN α -2bの濃度とは直接的に関係はなく、体温上

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

昇が間接的な要因になっている。PEG-IFN α -2b の投与にかかわらず、高体温の被験者では QT 間隔が短縮する可能性が高い。

- 2) 6 $\mu\text{g/kg/週}$ の導入期投与による PEG-IFN α -2b の濃度が QT 間隔に及ぼす影響はわずかで、臨床的に有意ではないと推定された。6 $\mu\text{g/kg/週}$ の投与による定常状態の C_{max} の予測濃度 (5070 pg/mL) が QT 間隔に及ぼす影響は、心拍数及び体温を考慮すると -1.25 ms で、95% CI は 3.48 ~ -5.98 ms と推定された。

2.7.6.2.7.3.3 安全性

本試験の健康成人男女被験者において、PEG-IFN α -2b の単回投与により、典型的なインフルエンザ様症状が発現した。重篤な臨床症状の有害事象、注目すべき有害事象、妊娠及び死亡は報告されなかった。最も多く報告された有害事象はインフルエンザ様症状 [発熱 31 件 (31 例、79%)、頭痛 29 件 (27 例、69%) 及び悪寒 21 件 (21 例、54%)] であり、一般的に PEG-IFN α -2b の投与に関連していることが知られている。1 例は有害事象（プラセボ投与後の尿路感染）のため治験を中止した。38 例 (97%) で 214 件の有害事象（臨床症状の有害事象 187 件及び臨床検査値の有害事象 27 件）が報告され、大半の有害事象 (212 件) は PEG-IFN α -2b 投与後に発現した。また、PEG-IFN α -2b 投与後に発現した、治験薬と因果関係のある臨床症状の有害事象は 38 例 (97%) で 177 件、及び治験薬と因果関係のある臨床検査値の有害事象は 15 例 (38%) で 26 件が報告され、この中には PEG-IFN α -2b 投与との関連性が知られているリンパ球数減少が 12 件あった。本試験中に心臓又は ECG 関連の有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.7.4 結論

- 1) 健康男女被験者において、PEG-IFN α -2b 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 単回投与後に QTc 間隔は延長しなかった。
- 2) 本試験で見られた QT 間隔の短縮は、PEG-IFN α -2b の曝露濃度とは直接的な関係はなく、体温上昇が間接的な原因になっていることが示唆された。心拍数及び体温を考慮すると、QT 間隔への影響は -1.25 ms、95% CI は 3.48 から -5.98 ms と推定された。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.8 Stage III の悪性黒色腫を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験[海外試験][参考資料](C/I98-135 試験)

2.7.6.2.8.1 試験方法の概要

治験責任医師／治験実施施設

多施設、55施設（米国13施設及び米国以外42施設）

公表文献

該当なし

治験実施期間

■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日

開発の相

第Ⅱ／Ⅲ相

投与期間

PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg/週を術後補助療法として2年間皮下投与、又は IFN α -2b 20 MIU/m²/日を導入期として週5日4週間静脈内投与した後、10 MIU/m²/日を維持期として週3日48週間皮下投与する。

主要目的

本試験の当初の目的は、Stage III の悪性黒色腫患者を対象に、PEG-IFN α -2b 群と IFN α -2b 群の有効性、安全性及び QOL への影響を比較し、PEG-IFN α -2b の薬物動態を評価することであった。しかしながら、症例の組入れが進まなかったことから当初予定していた3分の1以下の症例数の126例が組み入れられた時点で本試験を中止したため、有効性は解析せず、安全性データのみ収集し解析を行った。

治験デザイン

ハイリスクの悪性黒色腫患者を対象に、PEG-IFN α -2b と IFN α -2b の有効性、安全性及び QOL への影響を比較する無作為化、比較対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験である。PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg/週を術後補助療法として2年間皮下投与、又は IFN α -2b を導入期として20 MIU/m²/日を週5日4週間静脈内投与した後、維持期として10 MIU/m²/日を週3日48週間皮下投与した。

用量／バッチ番号

PEG-IFN α -2b : 38101-147、8-IQD-101、8-IQD-102

IFN α -2b : 8-IFDA-703、8-IFDA-708、8-IFD-001、8-IFDA-709、8-IFDA-711、7-IFD 053

診断／組入れ基準

以下の基準に該当する悪性黒色腫患者

- 1) リンパ節郭清またはセンチネルリンパ節生検において N_1 分類で不顕性の局所リンパ節転移（any pTN₁M₀）が認められた悪性黒色腫患者
または、 N_1 または N_{2a} 分類にリンパ節転移（any pTN_{1-2a}M₀）が認められた悪性黒色腫患者。
若しくは術後、局所リンパ節に再発が認められた悪性黒色腫患者（any pT, r N_{1-2a} M₀）
- 2) 割付け前56日以内に病巣部を完全切除し、原病巣周囲に適切な切除マージンを有する患者
- 3) ECOG PS が0または1の患者
- 4) 18歳以上70歳以下の患者
- 5) 肝臓、腎臓及び骨髄が十分に機能し、治験薬投与開始前14日以内の臨床検査値が以下の基準を満たす患者
白血球数：3,000 / μ L 以上
ヘモグロビン：9 g/dL 以上
腎及び肝機能に関する基準：
血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
AST 及び ALT：ULN の2倍未満
血清ビリルビン：ULN の2倍未満
- 6) 試験参加開始前に書面による同意を得ることができ、投与期間を通じて試験に参加することに合意した患者

評価基準

有効性は解析しなかった。安全性として有害事象及び臨床検査値を評価した。

統計計画及び解析

該当せず

2.7.6.2.8.2 患者の内訳

目標症例数は450例（PEG-IFN α -2b 群及び IFN α -2b 群、各225例）であったが、登録が進まなかったため、当初予定していた3分の1未満の症例数の126例（PEG-IFN α -2b 群及び IFN α -2b 群、各63例）が組み入れられた時点で登録を終了した。人口統計学的特性を[表2.7.6.2.8: 1]に示す。試験に組み入れた患者の年齢の中央値は48.1及び49.2歳であり、約62及び65%は男性であった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 1 人口統計学的特性の要約（C/I98-135 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)	IFN α -2b 群 (n=63)
性別 (n, %)		
男性	39 (61.9)	41 (65.1)
女性	24 (38.1)	22 (34.9)
年齢 (歳)		
平均値	48.1	49.2
中央値	49.0	49.0
範囲	21~75	24-73
体重 (kg)		
平均値	75.0	79.5
中央値	75.0	78.0
範囲	43.0~108.2	46.5-174.7
ECOG PS (n, %)		
0	57 (90.5)	52 (82.5)
1	5 (7.9)	11 (17.5)
不明	1 (1.6)	0
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、PS : performance status		

また、無作為化された患者126例の投与量及び投与期間は以下の通りであった。平均投与期間は、PEG-IFN α -2b 群では13ヵ月、IFN α -2b 群では7ヵ月であった[表2.7.6.2.8: 2]。PEG-IFN α -2b 群の約25%の患者は、最長2年間の投与を受け、IFN α -2b 群の約25%の患者は、最長1年間の投与を受けた。しかし、登録終了時点で継続していた IFN α -2b 群の患者14例は、依頼者により投与を中止するよう推奨された。

表 2.7.6.2.8: 2 PEG-IFN α -2b の投与量及び投与期間の概要（C/I98-135 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)	IFN α -2b 群 (n=63)	
投与期間 (月、%)			
平均	13	7	
中央値	11	8	
範囲	0-26	0-14	
0-3	62 (98)	62 (98)	
>3-6	53 (84)	47 (75)	
>6-9	38 (60)	37 (59)	
>9-12	32 (51)	21 (33)	
>12-15	30 (48)	15 (24)	
>15-18	27 (43)	-	
>18-21	21 (33)	-	
>21-24	15 (24)	-	
>24	14 (22)	-	
	PEG-IFN α -2b 群 (μ g/kg/週)	IFN α -2b 群 導入期 (MIU/m ² /日)	IFN α -2b 群 維持期 (MIU/m ² /週3日)
投与量			
平均投与量	5.1	17.6	10.3
範囲	2.3-9.0	2.0-26.2	4.5-18.0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.8.3 結果

2.7.6.2.8.3.1 安全性

PEG-IFN α -2b 群の患者63例のうち62例（98%）に有害事象が認められた。PEG-IFN α -2b 群で報告された有害事象は、IFN α -2b 群で報告された有害事象と同様であった。それぞれの投与群において発現頻度が高かった有害事象は、インフルエンザ様症候群とそれに関連した、発熱、頭痛、疲労、悪寒及び悪心であった。試験期間中に発現したすべての有害事象（5%以上）を[表2.7.6.2.8: 3]に、副作用を[表2.7.6.2.8: 4]に示す。

重篤な有害事象は PEG-IFN α -2b 群で63例中45例（71%）に、IFN α -2b 群で63例中34例（54%）に報告された。重篤な有害事象の一覧を[表2.7.6.2.8: 5]に示す。死亡例は、20例（PEG-IFN α -2b 群11例及び IFN α -2b 群9例）に認められた。試験期間中又は治験中止後30日以内の死亡は PEG-IFN α -2b 群に1例（狩猟中の事故）認められ、その他の15例は疾患進行による死亡で、治験中止後30日以降に認められた。

注射部位反応の有害事象は、いずれの群でも認められ、PEG-IFN α -2b 群の3例で本有害事象が原因で試験を中止した。Grade 3又は4の有害事象の発現頻度は、PEG-IFN α -2b 群（49%及び6%）と IFN α -2b 群（56%及び5%）で、同程度であった。

治験中止に至った有害事象は PEG-IFN α -2b 群で27%及び IFN α -2b 群で21%に認められた。3例以上にみられた有害事象は、PEG-IFN α -2b 群ではうつ病（3例）及び注射部位反応（3例）で、IFN α -2b 群では、肝酵素上昇（3例）であった。

臨床検査値の有害事象による中止率は IFN α -2b 群（10%）より PEG-IFN α -2b 群（3%）の方が低かった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 3 すべての有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約（5%以上）（C/I98-135 試験）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
有害事象発現例数	62 (98)	31 (49)	4 (6)	62 (98)	35 (56)	3 (5)
注射部位障害	22 (35)	3 (5)	0	6 (10)	0	0
注射部位壊死	3 (5)	3 (5)	0	0	0	0
注射部位疼痛	4 (6)	0	0	1 (2)	0	0
注射部位反応	18 (29)	0	0	1 (2)	0	0
自律神経系障害	20 (32)	0	0	25 (40)	1 (2)	0
低血圧	4 (6)	0	0	2 (3)	0	0
インポテンス [†]	3 (8)	0	0	2 (5)	0	0
口内乾燥	10 (16)	0	0	15 (24)	0	0
多汗	5 (8)	0	0	11 (17)	1 (2)	0
全身・一般障害	59 (94)	16 (25)	2 (3)	62 (98)	19 (30)	0
無力症	21 (33)	3 (5)	0	20 (32)	5 (8)	0
背部痛	20 (32)	1 (2)	0	15 (24)	2 (3)	0
胸痛	5 (8)	0	0	3 (5)	0	0
紅斑	4 (6)	1 (2)	0	0	0	0
疲労	29 (46)	4 (6)	0	32 (51)	4 (6)	0
発熱	47 (75)	4 (6)	1 (2)	38 (60)	4 (6)	0
頭痛	39 (62)	5 (8)	0	33 (52)	5 (8)	0
インフルエンザ様症候群	15 (24)	0	0	12 (19)	1 (2)	0
倦怠感	6 (10)	1 (2)	0	6 (10)	1 (2)	0
新生物 NOS	4 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
疼痛	11 (17)	0	0	7 (11)	0	0
手術	2 (3)	1 (2)	0	4 (6)	1 (2)	0
悪寒	24 (38)	2 (3)	0	34 (54)	7(11)	0
体重減少	6 (10)	0	0	5 (8)	1 (2)	0
中枢神経および末梢神経障害	35 (56)	3 (5)	0	28 (44)	6 (10)	0
浮動性めまい	17 (27)	0	0	8 (13)	1 (2)	0
歩行異常	3 (5)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	5 (8)	0	0	2 (3)	0	0
錯感覚	5 (8)	0	0	6 (10)	0	0
感覚障害	9 (14)	0	0	8 (13)	1 (2)	0
振戦	2 (3)	0	0	3 (5)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 3 すべての有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約（5%以上）（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
回転性めまい	7 (11)	0	0	8 (13)	1 (2)	0
内分泌障害	3 (5)	0	0	4 (6)	0	1 (2)
女性乳房の悪性新生物 [†]	0	0	0	1 (5)	0	1 (5)
胃腸障害	46 (73)	4 (6)	0	42 (67)	8 (13)	0
腹痛	17 (27)	1 (2)	0	10 (16)	0	0
食欲不振	26 (41)	0	0	23 (37)	5 (8)	0
便秘	5 (8)	0	0	9 (14)	0	0
脱水	3 (5)	0	0	0	0	0
下痢	22 (35)	1 (2)	0	14 (22)	2 (3)	0
消化不良	1 (2)	0	0	5 (8)	0	0
胃腸障害 NOS	3 (5)	0	0	3 (5)	0	0
歯肉出血	3 (5)	0	0	0	0	0
悪心	32 (51)	2 (3)	0	27 (43)	3 (5)	0
口内炎	4 (6)	0	0	1 (2)	0	0
嘔吐	20 (32)	3 (5)	0	15 (24)	1 (2)	0
肝・胆道系障害	8 (13)	4 (6)	0	15 (24)	11 (17)	0
肝酵素上昇	8 (13)	3 (5)	0	12 (19)	8 (13)	0
筋・骨格系障害	41 (65)	5 (8)	0	38 (60)	4 (6)	0
関節痛	15 (24)	2 (3)	0	4 (6)	0	0
骨痛	3 (5)	1 (2)	0	2 (3)	0	0
筋骨格痛	17 (27)	2 (3)	0	12 (19)	2 (3)	0
筋痛	30 (48)	2 (3)	0	31 (49)	1 (2)	0
血小板、出血および凝固障害	6 (10)	3 (5)	0	3 (5)	0	0
血小板減少症	6 (10)	3 (5)	0	3 (5)	0	0
精神障害	28 (44)	2 (3)	1 (2)	29 (46)	5 (8)	0
激越	2 (3)	1 (2)	0	4 (6)	1 (2)	0
不安	3 (5)	0	0	4 (6)	0	0
集中力障害	3 (5)	0	0	3 (5)	0	0
うつ病	19 (30)	1 (2)	1 (2)	11 (17)	1 (2)	0
情動不安定	6 (10)	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	0
不眠症	10 (16)	0	0	9 (14)	2 (3)	0
易刺激性	3 (5)	0	0	3 (5)	0	0
睡眠障害	6 (10)	0	0	3 (5)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 3 すべての有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約（5%以上）（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α-2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α-2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
赤血球障害	3 (5)	0	0	0	0	0
貧血	3 (5)	0	0	0	0	0
生殖器障害、女性 [†]	3 (13)	0	0	4 (18)	0	0
子宮頸部病変	0	0	0	1 (5)	0	0
月経中間期出血	0	0	0	1 (5)	0	0
月経障害	0	0	0	1 (5)	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (5)	0	0
生殖器障害、男性 [†]	1 (3)	0	0	3 (7)	0	0
精巣疾患	1 (3)	0	0	2 (5)	0	0
耐性機構障害	8 (13)	2 (3)	0	11 (17)	3 (5)	0
感染	2 (3)	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	0
呼吸器系障害	28 (44)	4 (6)	0	16 (25)	1 (2)	0
気管支炎	4 (6)	0	0	2 (3)	0	0
咳嗽	11 (17)	2 (3)	0	7 (11)	0	0
呼吸困難	7 (11)	1 (2)	0	10 (16)	0	0
鼻出血	4 (6)	0	0	2 (3)	0	0
咽頭炎	5 (8)	1 (2)	0	2 (3)	0	0
肺炎	3 (5)	1 (2)	0	0	0	0
上気道感染	5 (8)	0	0	4 (6)	1 (2)	0
皮膚および付属器障害	29 (46)	4 (6)	0	24 (38)	2 (3)	0
脱毛症	16 (25)	0	0	12 (19)	0	0
皮膚乾燥	2 (3)	0	0	3 (5)	0	0
湿疹	6 (10)	0	0	0	0	0
そう痒症	7 (11)	1 (2)	0	4 (6)	1 (2)	0
発疹	7 (11)	1 (2)	0	5 (8)	0	0
皮膚障害	4 (6)	0	0	0	0	0
特殊感覚障害、その他	8 (13)	0	0	11 (17)	0	0
味覚倒錯	8 (13)	0	0	10 (16)	0	0
尿路障害	7 (11)	2 (3)	0	3 (5)	0	0
腎臓痛	3 (5)	1 (2)	0	1 (2)	0	0
眼障害	10 (16)	0	0	13 (21)	2 (3)	0
結膜炎	3 (5)	0	0	1 (2)	0	0
眼の異常	5 (8)	0	0	4 (6)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 3 すべての有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の要約（5%以上）（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
眼痛	5 (8)	0	0	5 (8)	0	0
白血球・網内系障害	14 (22)	5 (8)	1 (2)	7 (11)	5 (8)	1 (2)
白血球減少症	7 (11)	3 (5)	0	2 (3)	0	0
リンパ節症	4 (6)	1 (2)	0	2 (3)	2 (3)	0
好中球減少症	6 (10)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
報告された有害事象は、シェーリング・プラウ社でカスタマイズした世界保健機関の副作用用語集（WHO ART）を用いてコード化された。 本項では WHO ART 基本語に読み替えられた有害事象は、MedDRA/J ver. 9.1で和訳した。 †：同一の患者に複数の事象が発現した場合、事象の最高 Grade に集計した。また、性別に関連する有害事象及び性別特有の器官分類は、男性/女性の患者数をもとに計算した。						

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）

	患者数 (%) PEG-IFN α-2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α-2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
有害事象発現例数	62 (98)	26 (41)	3 (5)	61 (97)	32 (51)	1 (2)
注射部位障害	22 (35)	3 (5)	0	3 (5)	0	0
注射部位炎症	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0
注射部位壊死	3 (5)	3 (5)	0	0	0	0
注射部位疼痛	4 (6)	0	0	1 (2)	0	0
注射部位反応	18 (29)	0	0	1 (2)	0	0
自律神経系障害	16 (25)	0	0	24 (38)	1 (2)	0
潮紅	0	0	0	2 (3)	0	0
ほてり	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
低血圧	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
体位性低血圧	1 (2)	0	0	0	0	0
インポテンス	3 (8)	0	0	2 (5)	0	0
口内乾燥	8 (13)	0	0	14 (22)	0	0
唾液増加	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
多汗	5 (8)	0	0	11 (17)	1 (2)	0
全身・一般障害	59 (94)	14 (22)	1 (2)	60 (95)	17 (27)	0
無力症	21 (33)	3 (5)	0	20 (32)	5 (8)	0
背部痛	17 (27)	0	0	11 (17)	1 (2)	0
胸痛	3 (5)	0	0	1 (2)	0	0
前胸部痛	1 (2)	0	0	0	0	0
紅斑	3 (5)	1 (2)	0	0	0	0
疲労	28 (44)	4 (6)	0	31 (49)	4 (6)	0
発熱	47 (75)	4 (6)	1 (2)	38 (60)	3 (5)	0
頭痛	37 (59)	5 (8)	0	32 (51)	5 (8)	0
炎症、非特異的	1 (2)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様症候群	13 (21)	0	0	11 (17)	1 (2)	0
倦怠感	6 (10)	1 (2)	0	6 (10)	1 (2)	0
新生物 NOS	0	0	0	1 (2)	0	0
疼痛	10 (16)	0	0	6 (10)	0	0
非特異反応	0	0	0	2 (3)	1 (2)	0
悪寒	24 (38)	2 (3)	0	34 (54)	7 (11)	0
耐性低下	1 (2)	0	0	0	0	0
体重減少	5 (8)	0	0	4 (6)	1 (2)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
心血管障害	2 (3)	0	0	2 (3)	0	0
心雑音 NOS	0	0	0	1 (2)	0	0
下肢浮腫	0	0	0	1 (2)	0	0
末梢性浮腫	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
蒼白	1 (2)	0	0	0	0	0
中枢神経・末梢神経障害	31 (49)	1 (2)	0	25 (40)	4 (6)	0
失調	1 (2)	0	0	0	0	0
認知障害	1 (2)	0	0	0	0	0
錯乱	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0
浮動性めまい	15 (24)	0	0	8 (13)	1 (2)	0
歩行異常	2 (3)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	4 (6)	0	0	2 (3)	0	0
リビドー減退	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0
錯感覚	4 (6)	0	0	6 (10)	0	0
感覚障害	8 (13)	0	0	8 (13)	1 (2)	0
全身痙縮	1 (2)	0	0	0	0	0
振戦	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
回転性めまい	5 (8)	0	0	8 (13)	1 (2)	0
膠原病	1 (2)	0	0	0	0	0
血管炎	1 (2)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	0
ヘモグロビン減少	1 (2)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (2)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	0
内分泌障害	3 (5)	0	0	2 (3)	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (2)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (3)	0	0	0	0	0
甲状腺障害	0	0	0	1 (2)	0	0
甲状腺炎	1 (2)	0	0	0	0	0
甲状腺刺激ホルモン増加	1 (2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	45 (71)	3 (5)	0	36 (57)	8 (13)	0
腹部膨満	1 (2)	0	0	0	0	0
腹痛	11 (17)	1 (2)	0	8 (13)	0	0
食欲不振	26 (41)	0	0	23 (37)	5 (8)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α-2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α-2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
便秘	2 (3)	0	0	6 (10)	0	0
脱水	2 (3)	0	0	0	0	0
下痢	20 (32)	1 (2)	0	10 (16)	2 (3)	0
消化不良	0	0	0	2 (3)	0	0
おくび	1 (2)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (2)	0	0
胃炎	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
消化管障害 NOS	3 (5)	0	0	3 (5)	0	0
胃食道逆流	1 (2)	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (3)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (2)	0	0	0	0	0
悪心	32 (51)	2 (3)	0	27 (43)	3 (5)	0
口内炎	3 (5)	0	0	1 (2)	0	0
舌潰瘍	1 (2)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (2)	0	0	0	0	0
嘔吐	18 (29)	3 (5)	0	13 (21)	1 (2)	0
聴覚および前庭障害	2 (3)	0	0	3 (5)	0	0
耳痛	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
聴覚障害	0	0	0	1 (2)	0	0
耳鳴	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
心拍数および脈拍障害	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
動悸	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
頻脈	0	0	0	1 (2)	0	0
肝・胆道系障害	7 (11)	4 (6)	0	15 (24)	10 (16)	0
肝酵素上昇	7 (11)	3 (5)	0	12 (19)	7 (11)	0
肝機能異常	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	0	0	0	0
血清 GOT 増加	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
血清 GPT 増加	1 (2)	1 (2)	0	2 (3)	2 (3)	0
代謝および栄養障害	2 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
糖尿	1 (2)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2)	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
口渇	0	0	0	1 (2)	0	0
筋・骨格系障害	40 (63)	5 (8)	0	36 (57)	1 (2)	0
関節痛	15 (24)	2 (3)	0	4 (6)	0	0
骨痛	3 (5)	1 (2)	0	2 (3)	0	0
筋障害	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
筋骨格痛	12 (19)	2 (3)	0	11 (17)	0	0
筋痛	29 (46)	2 (3)	0	30 (48)	1 (2)	0
心筋、心内膜、心膜および弁膜障害	0	0	0	1 (2)	0	0
狭心症	0	0	0	1 (2)	0	0
血小板、出血および凝固障害	6 (10)	3 (5)	0	3 (5)	0	0
血小板減少症	6 (10)	3 (5)	0	3 (5)	0	0
精神障害	25 (40)	2 (3)	1 (2)	25 (40)	4 (6)	0
攻撃的反応	0	0	0	1 (2)	0	0
激越	1 (2)	1 (2)	0	4 (6)	1 (2)	0
健忘	0	0	0	1 (2)	0	0
不安	2 (3)	0	0	3 (5)	0	0
無感情	1 (2)	0	0	0	0	0
集中力障害	2 (3)	0	0	3 (5)	0	0
うつ病	17 (27)	1 (2)	1 (2)	10 (16)	1 (2)	0
情動不安定	5 (8)	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	0
幻覚	0	0	0	1 (2)	0	0
不眠症	8 (13)	0	0	6 (10)	1 (2)	0
易刺激性	3 (5)	0	0	2 (3)	0	0
神経過敏	0	0	0	2 (3)	0	0
睡眠障害	6 (10)	0	0	3 (5)	0	0
傾眠	1 (2)	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
赤血球障害	3 (5)	0	0	0	0	0
貧血	3 (5)	0	0	0	0	0
生殖器障害、女性	2 (8)	0	0	2 (9)	0	0
無月経	1 (4)	0	0	0	0	0
女性乳房痛	1 (4)	0	0	0	0	0
月経中間期出血	0	0	0	1 (5)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
月経障害	0	0	0	1 (5)	0	0
生殖器障害、男性	0	0	0	1 (2)	0	0
精巣疾患	0	0	0	1 (2)	0	0
耐性機構障害	4 (6)	2 (3)	0	5 (8)	1 (2)	0
膿瘍	1 (2)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
蜂巣炎	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0
単純ヘルペス	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
感染	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (2)	0	0
性器モニリア症	0	0	0	1 (2)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (2)	0	0
呼吸器障害	19 (30)	3 (5)	0	12 (19)	1 (2)	0
咳嗽	7 (11)	1 (2)	0	1 (2)	0	0
呼吸困難	4 (6)	1 (2)	0	6 (10)	0	0
鼻出血	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0
鼻閉	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
鼻部障害 NOS	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
咽頭炎	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0
胸膜炎	0	0	0	1 (2)	0	0
肺炎	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
肺感染	1 (2)	0	0	0	0	0
呼吸障害	1 (2)	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (3)	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (2)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2)	0	0	0	0	0
喀痰増加	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
咽喉乾燥	1 (2)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (2)	0	0	3 (5)	1 (2)	0
皮膚および付属器障害	25 (40)	2 (3)	0	18 (29)	2 (3)	0
脱毛症	16 (25)	0	0	12 (19)	0	0
皮膚炎	2 (3)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (2)	0	0	3 (5)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
湿疹	5 (8)	0	0	0	0	0
せつ腫症	1 (2)	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (2)	0	0	0	0	0
母斑悪化	1 (2)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (2)	0	0	0	0	0
異常色素沈着	1 (2)	0	0	0	0	0
そう痒症	7 (11)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	0
乾癬増悪	0	0	0	1 (2)	0	0
発疹	5 (8)	0	0	4 (6)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚障害	3 (5)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (2)	0	0
皮膚感染、バクテリア	1 (2)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍形成	1 (2)	0	0	0	0	0
尋常性白斑	2 (3)	0	0	0	0	0
特殊感覚障害、その他	8 (13)	0	0	11 (17)	0	0
味覚消失	0	0	0	2 (3)	0	0
味覚倒錯	8 (13)	0	0	10 (16)	0	0
尿路障害	5 (8)	1 (2)	0	1 (2)	0	0
排尿頻回	1 (2)	0	0	0	0	0
腎臓痛	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0
尿路感染	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
尿検査異常	1 (2)	0	0	0	0	0
血管障害	3 (5)	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (2)	0	0	0	0	0
末梢循環不良	1 (2)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (2)	0	0	0	0	0
眼障害	6 (10)	0	0	10 (16)	2 (3)	0
眼の異常	0	0	0	2 (3)	0	0
眼痛	4 (6)	0	0	5 (8)	0	0
羞明	1 (2)	0	0	0	0	0
視覚異常	1 (2)	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 4 すべての副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用の要約（C/I98-135 試験）（つづき）

	患者数 (%) PEG-IFN α -2b 群 (n=63)			患者数 (%) IFN α -2b 群 (n=63)		
	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]	All Grade	Grade 3 [†]	Grade 4 [†]
霧視	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
視覚障害	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
視野欠損	2 (3)	0	0	0	0	0
白血球・網内系障害	13 (21)	4 (6)	1 (2)	5 (8)	3 (5)	1 (2)
顆粒球減少症	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
白血球減少症	7 (11)	3 (5)	0	2 (3)	0	0
リンパ節症	1 (2)	0	0	0	0	0
リンパ球増加症	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
リンパ球減少症	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
好中球減少症	6 (10)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
白血球異常 NOS	1 (2)	0	0	0	0	0
報告された有害事象は、シェーリング・プラウ社でカスタマイズした世界保健機関の副作用用語集（WHO ART）を用いてコード化された。 本項では WHO ART 基本語に読み替えられた有害事象は、MedDRA/J ver. 9.1で和訳した。						

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.8: 5 重篤な有害事象（C/I98-135 試験）

	患者数 (%)		患者数 (%)	
	PEG-IFN α -2b 群 (n=63)		IFN α -2b 群 (n=63)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
重篤な有害事象発現件数	45 (71)	25 (40)	34 (54)	19 (30)
肝酵素上昇	4 (6)	4 (6)	5 (8)	4 (6)
投与部位壊死	3 (5)	3 (5)	0	0
リンパ節症	3 (5)	0	1 (2)	0
嘔吐	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)
転移	2 (3)	0	1 (2)	0
悪心	2 (3)	2 (3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3)	2 (3)	0	0
肺炎	2 (3)	1 (2)	0	0
新生物 NOS	2 (3)	0	0	0
片麻痺	2 (3)	0	0	0
白血球数減少	1 (2)	1 (2)	0	0
発熱	0	0	2 (3)	1 (2)
頭痛	0	0	2 (3)	2 (3)
回転性めまい	0	0	2 (3)	2 (3)

2.7.6.2.8.4 結論

本試験では、ハイリスクの悪性黒色腫患者に対してPEG-IFN α -2b 6 μ g/kg/週を最長2年間、安全に投与が可能であった。PEG-IFN α -2b群の安全性プロファイルはIFN α -2b群と同様の安全性プロファイルであった。

各投与群において発現頻度が高かった有害事象は、インフルエンザ様症候群とそれに関連した、発熱、頭痛、疲労、悪寒及び悪心であった。投与部位障害、中枢及び末梢神経系障害、呼吸障害の発現率はIFN α -2b群よりPEG-IFN α -2b群で高かった（10%以上の差が認められた）が、ほぼすべてが軽度又は中等度であった。うつ病の発現率はPEG-IFN α -2b群で30%、IFN α -2b群で17%であった。平均投与期間はPEG-IFN α -2b群で13ヵ月、IFN α -2b群で7ヵ月であった。Grade 3の有害事象の発現率はPEG-IFN α -2b群で49%、IFN α -2b群で56%であった。Grade 4の有害事象の発現率はPEG-IFN α -2b群で6%、IFN α -2b群で5%であった。臨床検査値の有害事象の大半はGrade 1及びGrade 2であった。臨床検査値の有害事象による中止率は、IFN α -2b群（10%）よりPEG-IFN α -2b群（3%）の方が低かった。PEG-IFN α -2bの投与では、白血球数、好中球数及び血小板数の減少は、治験実施計画書に規定された休薬及び減量の基準によって適切に管理されたことが示唆された。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.9 Stage III の悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験[海外試験][評価資料](EORTC18991 試験)

2.7.6.2.9.1 試験方法の概要

治験責任医師／治験実施施設

多施設、101施設（ヨーロッパ全体、オーストラリア及びイスラエル）

公表文献

Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Combination therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. Lancet 2008; 372:117-26

治験実施期間

2000年7月18日～2006年8月24日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

Arm A の患者は、導入期（8週間）に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg 週1回皮下投与を受け、その後、維持期（のべ最長5年間）に PEG-IFN α -2b 3 μ g/kg 週1回皮下投与を受ける。治験薬の減量が許容され、ECOG PS スコア 0又は1を維持するように推奨する。Arm B（無治療観察群）の患者は、術後補助療法を受けず観察のみとする。両群ともに260週まで又は遠隔転移や他の要因による中止に至るまで、有害事象及び再発を観察する。

主要目的

リンパ節転移切除後の Stage III の悪性黒色腫患者に対して、PEG-IFN α -2b 投与群の術後補助療法の有効性を、DMFS で無治療観察群と比較する。

副次的目的

- 1) PEG-IFN α -2b 治療の全生存期間（OS）に対する影響を確認する。
- 2) 毒性と投与遵守率を評価する。
- 3) 両群における QOL を評価する。
- 4) 費用を評価する。

治験デザイン

EORTC18991試験は、EORTC によって計画、開始及び実施された無作為化、非盲検、多施設共同第Ⅲ相試験である。適格と判断された Stage III の悪性黒色腫患者は、リンパ節切除から70日以

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

内に、Arm A（PEG-IFN α -2b 投与群）又は Arm B（無治療群：観察のみ）に1対1で割り付けられた（試験期間は最長5年間）。無作為化割付けは、以下の因子に従って行われた。

- 1) リンパ節病変の大きさ：臨床的に触知可能なもの（肉眼的リンパ節転移）（N2サブグループ）及び肉眼では確認できず鏡検下で確認可能なリンパ節転移（N1サブグループ）
- 2) リンパ節転移の数：1個、2～4個又は5個以上のリンパ節転移、並びに不明の4つのグループに分類
- 3) Breslow の腫瘍深達度：T₁₋₂（<1.5 mm）、T₃（1.5～3.99mm）、T₄（ $\geq$ 4.0mm）又は不明
- 4) 原発巣の潰瘍（あり、なし又は不明）
- 5) 性別
- 6) 施設

Arm A の患者は、導入期（8週間）に PEG-IFN α -2b 6 μ g/kg 週1回皮下投与を受け、続いて維持期に PEG-IFN α -2b 3 μ g/kg 週1回皮下投与を受けた。治験薬の減量が許容され、ECOG PS スコア0又は1（Karnofsky PS スコア90～100%）を維持するように推奨した。データベース固定及び評価前に受けた各地域の規制当局の指示により、RFS を承認審査のための主要評価項目とした。治験実施計画書に規定された主要評価項目である DMFS は、副次評価項目とした。他の副次評価項目として、無再発期間（RFI）及び OS を評価した。

576件の遠隔転移又は死亡を確認するために、十分な症例数を組み入れるよう設計された（1,200例、各群600例）。最終的なカットオフは、必要なイベント数の達成が想定された2006年3月31日となった。

用量／バッチ番号

PEG-IFN α -2b は、皮下注射用の水溶性・凍結乾燥製剤（ゴム製ストッパーのついた1回投与用バイアル）として提供された。治験薬は、付属の注射用水（0.7 mL）を用いて溶解した。使用された治験薬のバッチ番号を以下に示す。治験薬は、Dardilly（フランス）又は Schachen [スイス：Werthenstein Chemie AG（WAG）] のシェーリング・プラウ社（現、米国メルク社）施設から各地域の治験実施医療機関に必要な応じて配布された。

50 μ g : 9-IQA-102

100 μ g : 0-IQB-704、1-IQB-702、3-IQB-901、0-IQB-703

150 μ g : 1-IQC-901、3-IQC-701、2-IQC-719

300 μ g : 39554-129、0-IQH-101、0-IQH-101-A、0-IQH-901、0-IQH-901-A、3-IQH-901、4-IQH-901、6-IQH-901、76020-125

600 μ g : 9-IQD-102、1-IQD-901、8-IQD-102、1-IQD-901-A、3-IQD-901、9-IQD-101

診断／組入れ基準

主な選択基準

- 1) 組織学的に肉眼又は鏡検下で確認できるリンパ節転移が認められている。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

- 2) 原発巣の悪性黒色腫が適切な根治手術によって切除されており、リンパ節郭清が行われている。
- 3) ECOG PS スコアが0又は1。

評価基準

有効性評価項目は、PFS（主要評価項目）、DMFS（副次評価項目）、RFI（副次評価項目）及び OS（副次評価項目）とした。初めの2年間は3ヵ月ごと、その後5年目の終了時まで6ヵ月ごとに局所再発、所属リンパ節転移及び遠隔転移の有無を確認した。いずれの群も同じ来院スケジュールで実施した。さらに、臨床検査、胸部 X 線、コンピュータ断層撮影法（CT）や核磁気共鳴画像法（MRI）など標準的ツールを用いた腫瘍の画像評価を行った。脳転移を除き、再発の確認を行うために病理組織を採取し、生存状況はカットオフ日時点の臨床データ又は死亡日の記録で確認した。独立レビュー委員会（IRC）が盲検下で症例報告書（CRF）データをレビューし、原発・局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移の発生有無及び発生日を確定した。安全性及び毒性は、治験中に認められた全ての有害事象及び臨床検査値で評価した。

統計計画及び解析

全ての解析は、intent-to-treat（ITT）集団を対象に実施することとした。有効性の主要評価項目（RFS）及び副次評価項目（DMFS、RFI 及び OS）の推定には Kaplan-Meier 法を用い、2群間の差を評価するために両側ログランク検定を行った。安全性に関するデータ（投与量、有害事象及び臨床検査値）を群ごとに要約し、一覧で示した。臨床検査値はシフト表（ベースライン値が CTC ver. 2の Grade 0、1又は2から Grade 3以上にシフトしたもの）に要約し、一覧で示した。さらにベースライン値と比較して最も悪化した ECOG PS スコアを導入期、維持期ごとに要約した。

2.7.6.2.9.2 患者の内訳

本試験では1,256例が登録され、627例が PEG-IFN α -2b 投与群に、629例が観察群に割り付けられた。投与群の627例中607例に、PEG-IFN α -2b が1回以上投与された。

有効性に関するすべての主要評価項目及び副次評価項目の解析は、無作為に割り付けられたすべての患者（ITT 集団）を対象として実施された。

患者背景は、PEG-IFN α -2b 投与群及び観察群において大きな差異はなかった[表2.7.6.2.9: 1]。患者全体の年齢の中央値は50歳であり、11%が65歳以上で、58%は男性であった。196例（16%）は、ベースライン時の ECOG PS スコアが1であった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 1 患者背景の要約（EORTC18991 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
性別 (n, %)			
男性	365 (58)	366 (58)	731 (58)
女性	262 (42)	263 (42)	525 (42)
年齢 (yr)			
平均値 (SD)	48.8 (11.9)	48.8 (12.8)	48.8 (12.4)
中央値	50.0	50.0	50.0
範囲	19-70	18-70	18-70
年齢 (yr; n, %)			
18 to <50	311 (50)	311 (49)	622 (50)
50 to <65	252 (40)	238 (38)	490 (39)
≥65	64 (10)	80 (13)	144 (11)
ECOG PS (n, %)			
0	529 (84)	531 (84)	1060 (84)
1	98 (16)	98 (16)	196 (16)
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、PS : performance status、SD : 標準偏差、yr : 年			

ベースライン時の疾患特性は、PEG-IFN α -2b 投与群と観察群で大きな差異はなかった[表 2.7.6.2.9: 2]。リンパ節切除術前に、鏡検によりリンパ節病変が認められる患者 [TxN1 (1992年 AJCC 分類)、N1サブグループ] は508例 (40%)、リンパ節切除術前に、臨床的にリンパ節病変が認められる患者 [TxN2 (1992年 AJCC 分類)、N2サブグループ] は743例 (59%) であった。病理学的に陽性のリンパ節病変（リンパ節転移）は患者の54%に1個、34%に2～4個、12%に5個以上認められた。二次性原発巣は、ほとんどの患者 (98%) で認められなかった。患者の30%の原発巣に潰瘍が認められた (52%は原発巣に潰瘍が認められず、18%は潰瘍の有無が不明であった)。原発巣は、体幹 (43%) 又は下肢 (32%) の部位で多く認められた。ITT 集団におけるベースライン時の疾患特性は、Stage III の悪性黒色腫患者に認められる典型的なものであった。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 2 ベースライン時の疾患特性の要約（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)		
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
リンパ節の Stage			
TxN1	250 (40)	258 (41)	508 (40)
TxN2	375 (60)	368 (59)	743 (59)
未特定	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
所属リンパ節病変の数			
0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
1	332 (53)	341 (54)	673 (54)
2~4	216 (34)	207 (33)	423 (34)
≥5	73 (12)	74 (12)	147 (12)
評価不能	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
二次性原発腫瘍			
なし	616 (98)	611 (97)	1,227 (98)
あり	11 (2)	18 (3)	29 (2)
原発巣の部位			
頭部	39 (6)	35 (6)	74 (6)
頸部	13 (2)	10 (2)	23 (2)
体幹	267 (43)	277 (44)	544 (43)
上肢	67 (11)	71 (11)	138 (11)
下肢	201 (32)	197 (31)	398 (32)
未特定／情報なし	40 (6)	39 (6)	79 (6)
Breslow の腫瘍深達度			
<1.5 mm	136 (22)	136 (22)	272 (22)
1.5~3.99 mm	276 (44)	284 (45)	560 (45)
≥4.0 mm	147 (23)	148 (24)	295 (24)
欠測又は不明	68 (11)	61 (10)	129 (10)
原発巣の潰瘍			
なし	315 (50)	338 (54)	653 (52)
あり	192 (31)	181 (29)	373 (30)
欠測又は不明	120 (19)	110 (18)	230 (18)
TxN1：治験実施計画書で定義した Stage N1、TxN2：治験実施計画書で定義した Stage N2			

原発巣及び所属リンパ節の外科的切除術に関するデータを[表2.7.6.2.9: 3]に示す。両群で大きな差異はなかった。原発巣切除後の経過期間の中央値は4.9ヵ月、リンパ節切除後の経過期間の中央値は1.4ヵ月であった。リンパ節切除後の経過時間は、0.1~4.3ヵ月であった。リンパ節転移の数の中央値は1.0個、検査されたリンパ節の数の中央値は15.0個であった。すべての患者は、少なくとも1個のリンパ節が転移の有無について検査された。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 3 原発巣及び所属リンパ節の外科的切除の要約（EORTC18991 試験）

	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
原発巣切除後の経過期間（月）	n=584	n=585	n=1,169
平均値（SD）	20.3 (35.3)	21.4 (34.4)	20.8 (34.9)
中央値	5.2	4.8	4.9
範囲	0.1-400.5	0.3-194.6	0.1-400.5
欠測又は不明	n=43	n=44	n=87
リンパ節郭清後の経過期間（月）	n=627	n=629	n=1,256
平均値（SD）	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
中央値	1.4	1.3	1.4
範囲	0.1-4.3	0.1-4.3	0.1-4.3
欠測又は不明	n=0	n=0	n=0
切除マージン（cm）	n=503	n=512	n=1,015
平均値（SD）	1.9 (0.9)	2.0 (0.9)	1.9 (0.9)
中央値	2.0	2.0	2.0
範囲	0.0-8.4	0.1-7.5	0.0-8.4
欠測又は不明	n=124	n=117	n=241
同時多発原発巣の有無（n, %）			
なし	517 (83)	527 (84)	1,044 (83)
あり	93 (15)	83 (13)	176 (14)
欠測又は不明	17 (3)	19 (3)	36 (3)
ありの時、切除マージンが適切であった割合（n, %）	93 (15)	83 (13)	176 (14)
リンパ節病変の数	n=623	n=626	n=1,249
平均値（SD）	2.6 (3.6)	2.6 (4.5)	2.6 (4.1)
中央値	1.0	1.0	1.0
範囲	0.0-42.0	0.0-87.0	0.0-87.0
欠測又は不明	n=4	n=3	n=7
検査したリンパ節の数	n=617	n=622	n=1,239
平均値（SD）	18.4 (12.0)	17.5 (10.5)	17.9 (11.3)
中央値	16.0	15.0	15.0
範囲	1.0-84.0	1.0-88.0	1.0-88.0
欠測又は不明	n=10	n=7	n=17
SD：標準偏差			

投与量の要約：

患者の75%は、7～9週間の導入期で PEG-IFN α -2b の投与を受けた。投与期間の中央値は導入期で8週間であり、維持期では14.9ヵ月であった。投与群の20例（3%）で PEG-IFN α -2b が投与されなかった。94例（15%）が維持期に参加しなかった。維持期では、8例（1%）で58ヵ月以上投与が継続され、246例（39%）で12～48ヵ月間投与された。

2.7.6.2.9.3 結果

有効性

Stage III 悪性黒色腫患者における PEG-IFN α -2b の術後補助療法は、無治療観察群と比較して、再発又は死亡リスクを統計的に有意に低下させた [ハザード比 (HR) =0.82、95%CI=0.71～0.96、P=0.011、未調整ログランク検定]。PEG-IFN α -2b 投与群では、RFS の中央値は9.2ヵ月延長し[表 2.7.6.2.9: 4]、[図2.7.6.2.9: 1]、4年無再発率は39%から46%に上昇した[表2.7.6.2.9: 5]。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 4 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団）
（EORTC18991 試験）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値（月）	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α -2b 群	627	299	328	34.76	0.82	0.71-0.96	0.0108
観察群	629	261	368	25.53			

[†]: イベントは再発又は死亡
[‡]: PEG-IFN α -2b 群／観察群の比
[§]: 未調整ログランク検定
CI: 信頼区間、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat

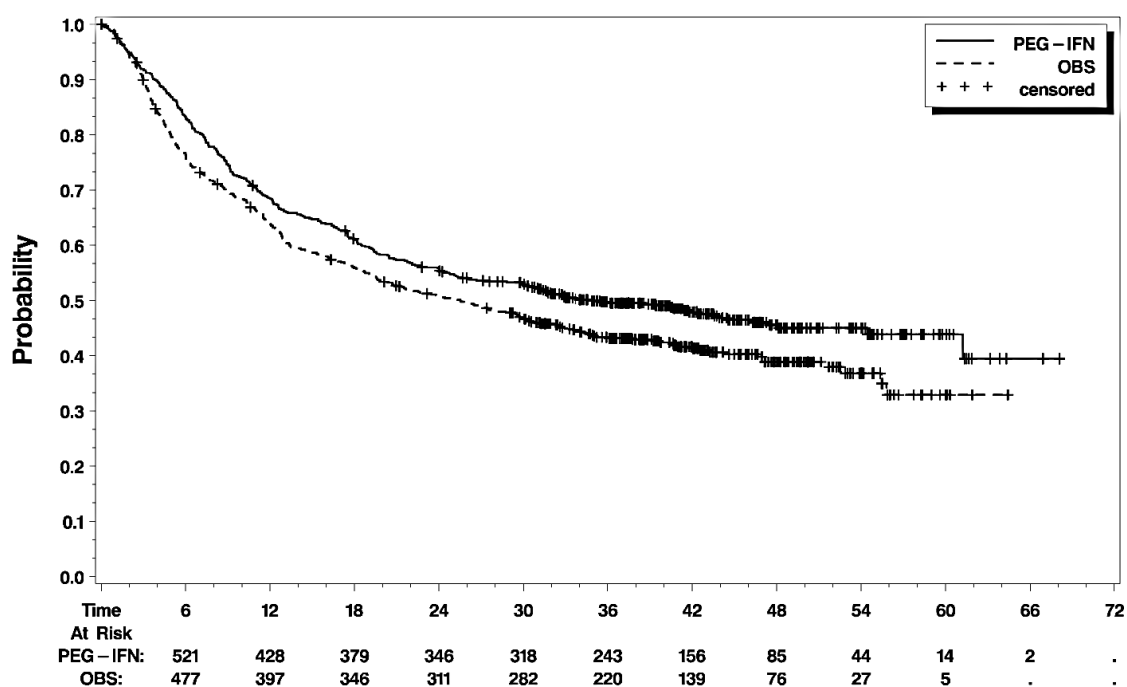


図 2.7.6.2.9: 1 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線
（Months、ITT 集団）（EORTC18991 試験）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 5 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間の解析（ITT 集団）

期間ごとのイベント（再発又は死亡）及び打ち切り数（EORTC18991 試験）

期間（月）	PEG-IFN α -2b 群				観察群			
	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積（%） [†]	打ち切り	イベント	継続患者数	イベントの累積（%） [†]
0～3	1	51	575	8	3	63	563	10
3～6	0	54	521	17	1	85	477	24
6～9	0	54	467	25	2	39	436	30
9～12	1	38	428	32	1	38	397	36
12～15	0	24	404	35	0	33	364	41
15～18	2	23	379	39	1	17	346	44
18～21	0	23	356	43	2	20	324	47
21～24	1	9	346	44	2	11	311	49
24～30	10	18	318	47	4	25	282	53
30～36	56	19	243	51	43	19	220	57
36～42	81	6	156	52	74	7	139	58
42～48	65	6	85	54	56	7	76	61
48～54	40	1	44	55	47	2	27	63
54～60	29	1	14	56	20	2	5	67
>60	13	1	0	61	5	0	0	67

†：累積（%）は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
ITT：intent-to-treat

ベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いた IRC の評価に基づく RFS のサブグループ解析により、治療効果の頑健性が示された[表2.7.6.2.9: 6]。N₁サブグループ及び所属リンパ節病変が1個のみのサブグループのような腫瘍量の少ない患者集団では、PEG-IFN α -2b 群においてより明白に再発リスクが低下していることが示唆された[表2.7.6.2.9: 6]。

- ・ N₁サブグループの HR=0.73、95%CI=0.57～0.94
- ・ 所属リンパ節病変が1個のみのサブグループの HR=0.71、95%CI=0.57～0.90
- ・ N₂サブグループの HR=0.86、95%CI=0.72～1.04
- ・ 所属リンパ節病変を複数個有するサブグループの HR=0.94、95%CI=0.77～1.15

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 6 独立レビュー委員会の評価に基づく無再発生存期間のサブグループ解析
(EORTC18991 試験)

	治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI
ITT 集団	PEG-IFN α-2b 群	627	299	328	34.76	0.82	0.71-0.96
	観察群	629	261	368	25.53		
治験実施計画書の適 格基準を満たす集団	PEG-IFN α-2b 群	622	296	326	34.76	0.83	0.72-0.97
	観察群	617	258	359	25.86		
性別							
男性	PEG-IFN α-2b 群	366	162	204	27.60	0.84	0.69-1.02
	観察群	367	145	222	21.52		
女性	PEG-IFN α-2b 群	261	137	124	54.44	0.79	0.62-1.01
	観察群	262	116	146	29.47		
年齢							
65歳未満	PEG-IFN α-2b 群	563	273	290	38.64	0.82	0.70-0.96
	観察群	549	229	320	25.59		
65歳以上	PEG-IFN α-2b 群	64	26	38	23.06	0.89	0.58-1.36
	観察群	80	32	48	21.52		
Breslow の腫瘍深達度							
<1.5 mm	PEG-IFN α-2b 群	145	84	61	NR	0.91	0.64-1.29
	観察群	142	79	63	55.46		
1.5-3.99 mm	PEG-IFN α-2b 群	267	133	134	41.76	0.74	0.59-0.93
	観察群	270	109	161	26.32		
≥4.0 mm	PEG-IFN α-2b 群	141	45	96	15.57	1.00	0.75-1.33
	観察群	143	45	98	14.19		
所属リンパ節病変の数							
1	PEG-IFN α-2b 群	339	210	129	NR	0.71	0.57-0.90
	観察群	337	174	163	44.42		
>1	PEG-IFN α-2b 群	280	87	193	16.36	0.94	0.77-1.15
	観察群	283	85	198	14.19		
2-4	PEG-IFN α-2b 群	204	72	132	18.46	0.94	0.74-1.20
	観察群	204	71	133	18.76		
≥5	PEG-IFN α-2b 群	76	15	61	9.17	0.96	0.68-1.37
	観察群	79	14	65	7.70		
リンパ節の Stage							
N1	PEG-IFN α-2b 群	271	163	108	NR	0.73	0.57-0.94
	観察群	272	135	137	42.55		
N2	PEG-IFN α-2b 群	356	136	220	18.23	0.86	0.72-1.04
	観察群	357	126	231	13.47		
原発巣の潰瘍							
なし	PEG-IFN α-2b 群	302	162	140	61.24	0.86	0.68-1.08
	観察群	304	149	155	40.54		
あり	PEG-IFN α-2b 群	156	60	96	22.01	0.79	0.60-1.04
	観察群	156	47	109	16.16		
登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いてサブグループ化した。							
†：イベントは再発又は死亡							
‡：PEG-IFN α-2b 群／観察群の比							
CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、NR：not reached、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）							

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験実施計画書に規定された評価項目である DMFS では明確な結果は得られなかったが、RFS のデータを支持するものであった（HR=0.88、95%CI=0.75～1.03、P=0.107、未調整ログランク検定）[表2.7.6.2.9: 7]、[図2.7.6.2.9: 2]。DMFS の中央値は9.4ヵ月延長し[表2.7.6.2.9: 7]、RFS の中央値の9.2ヵ月延長と一致した[表2.7.6.2.9: 4]。

表 2.7.6.2.9: 7 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の解析（ITT 集団）
（EORTC18991 試験）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値（月）	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	627	323	304	45.54	0.88	0.75-1.03	0.1071
観察群	629	304	325	36.11			

[†]: イベントは遠隔転移又は死亡
[‡]: PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
[§]: 未調整ログランク検定
CI: 信頼区間、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat

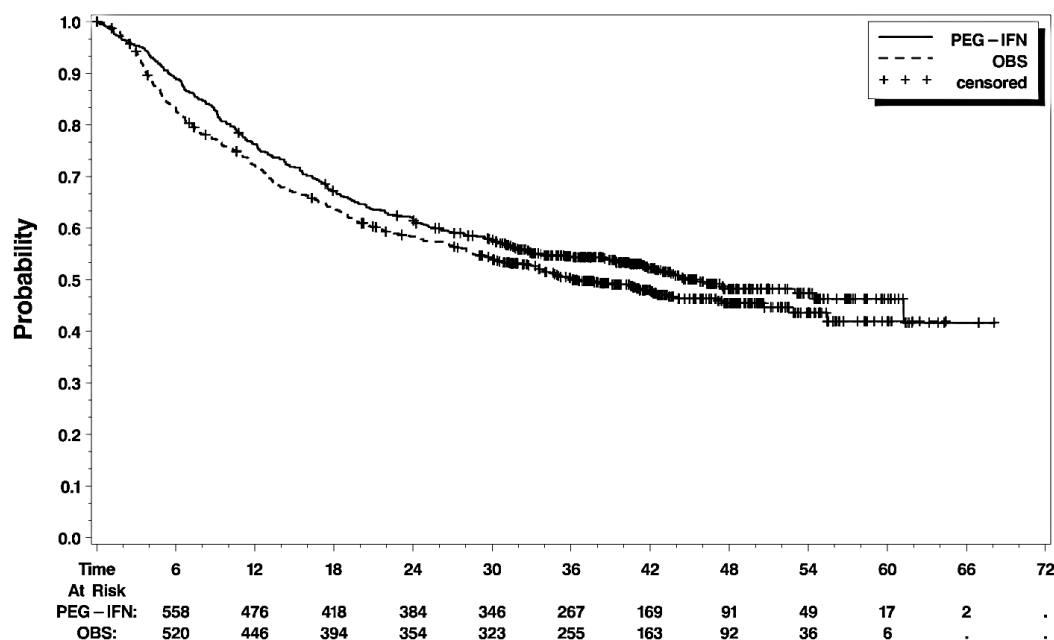


図 2.7.6.2.9: 2 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間の Kaplan-Meier 曲線
（Months、ITT 集団）（EORTC18991 試験）

DMFS に対する治療効果は、サブグループ間の結果が RFS と同じ傾向であり、これは DMFS に対する PEG-IFN α-2b の治療効果を指示するものであった[表2.7.6.2.9: 8]。DMFS のサブグループ解析においても、腫瘍量が少ない患者でより効果が認められた[表2.7.6.2.9: 8]。

- ・ N1サブグループの HR=0.75、95%CI=0.57～0.98
- ・ 所属リンパ節病変が1個のみのサブグループの HR=0.73、95%CI=0.57～0.93
- ・ N₂サブグループの HR=0.94、95%CI=0.78～1.14
- ・ 所属リンパ節病変を複数個有するサブグループの HR=1.04、95%CI=0.85～1.29

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 8 独立レビュー委員会の評価に基づく無遠隔転移生存期間のサブグループ解析
(EORTC18991 試験)

	治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI
ITT 集団	PEG-IFN α-2b 群	627	323	304	45.54	0.88	0.75-1.03
	観察群	629	304	325	36.11		
治験実施計画書の適 格基準を満たす集団	PEG-IFN α-2b 群	622	320	302	44.55	0.89	0.76-1.04
	観察群	617	300	317	37.75		
性別							
男性	PEG-IFN α-2b 群	366	174	192	40.44	0.90	0.74-1.09
	観察群	367	167	200	33.84		
女性	PEG-IFN α-2b 群	261	149	112	NR	0.85	0.66-1.09
	観察群	262	137	125	43.43		
年齢							
65歳未満	PEG-IFN α-2b 群	563	296	267	47.44	0.87	0.73-1.03
	観察群	549	268	281	38.08		
65歳以上	PEG-IFN α-2b 群	64	27	37	31.11	1.00	0.64-1.54
	観察群	80	36	44	33.74		
Breslow の腫瘍深達度							
<1.5 mm	PEG-IFN α-2b 群	145	86	59	NR	1.07	0.74-1.54
	観察群	142	88	54	NR		
1.5-3.99 mm	PEG-IFN α-2b 群	267	147	120	52.99	0.79	0.62-1.01
	観察群	270	133	137	36.57		
≥4.0 mm	PEG-IFN α-2b 群	141	52	89	19.94	0.96	0.72-1.28
	観察群	143	50	93	20.50		
所属リンパ節病変の数							
1	PEG-IFN α-2b 群	339	221	118	NR	0.73	0.57-0.93
	観察群	337	191	146	55.46		
>1	PEG-IFN α-2b 群	280	100	180	21.85	1.04	0.85-1.29
	観察群	283	111	172	23.06		
2-4	PEG-IFN α-2b 群	204	82	122	24.05	1.01	0.79-1.31
	観察群	204	88	116	28.48		
≥5	PEG-IFN α-2b 群	76	18	58	11.30	1.14	0.79-1.65
	観察群	79	23	56	13.04		
リンパ節の Stage							
N1	PEG-IFN α-2b 群	271	178	93	NR	0.75	0.57-0.98
	観察群	272	155	117	55.46		
N2	PEG-IFN α-2b 群	356	145	211	23.95	0.94	0.78-1.14
	観察群	357	149	208	21.42		
原発巣の潰瘍							
なし	PEG-IFN α-2b 群	302	174	128	61.24	0.94	0.74-1.20
	観察群	304	171	133	55.46		
あり	PEG-IFN α-2b 群	156	67	89	30.29	0.81	0.61-1.08
	観察群	156	59	97	23.06		

登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いてサブグループ化した。

†：イベントは遠隔転移又は死亡

‡：PEG-IFN α-2b 群／観察群の比

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、NR：not reached、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

OS では統計的に有意な治療効果は認められなかった。しかしながら、治療が生存に悪影響を及ぼすことはなかった（HR=0.98、95%CI=0.82～1.16）[表2.7.6.2.9: 9]、[図2.7.6.2.9: 3]。

表 2.7.6.2.9: 9 全生存期間（ITT 集団）（EORTC18991 試験）

治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI	P 値 [§]
PEG-IFN α-2b 群	627	365	262	NR	0.98	0.82-1.16	0.7811
観察群	629	366	263	NR			

[†]: イベントは死亡
[‡]: PEG-IFN α-2b 群／観察群の比
[§]: 未調整ログランク検定
CI: 信頼区間、HR: ハザード比、ITT: intent-to-treat、NR: not reached

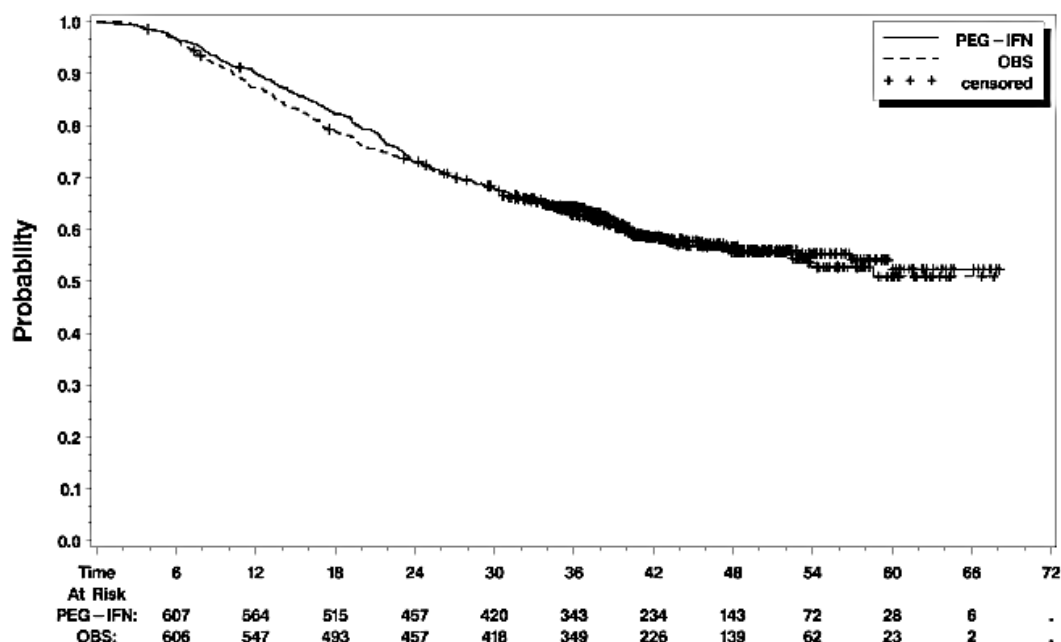


図 2.7.6.2.9: 3 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Months、ITT 集団) (EORTC18991 試験)

OS のサブグループ解析の結果を[表2.7.6.2.9: 10]に示す。N1サブグループ及び所属リンパ節病変が1個のみのサブグループのような腫瘍量の少ない患者集団では、RFS 及び DMFS と同様の傾向を示した。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 10 全生存期間のサブグループ解析（EORTC18991 試験）

	治療群	患者数	打ち切り数	イベント数 [†]	推定中央値 (月)	HR [‡]	95%CI
ITT 集団	PEG-IFN α-2b 群	627	365	262	NR	0.98	0.82-1.16
	観察群	629	366	263	NR		
治験実施計画書の適 格基準を満たす集団	PEG-IFN α-2b 群	622	362	260	NR	0.98	0.83-1.17
	観察群	617	360	257	NR		
性別							
男性	PEG-IFN α-2b 群	366	201	165	56.84	0.97	0.78-1.21
	観察群	367	202	165	53.68		
女性	PEG-IFN α-2b 群	261	164	97	NR	0.98	0.74-1.30
	観察群	262	164	98	NR		
年齢							
65歳未満	PEG-IFN α-2b 群	563	331	232	NR	0.98	0.82-1.18
	観察群	549	324	225	NR		
65歳以上	PEG-IFN α-2b 群	64	34	30	NR	0.99	0.61-1.60
	観察群	80	42	38	47.87		
Breslow の腫瘍深達度							
<1.5 mm	PEG-IFN α-2b 群	145	94	51	NR	1.06	0.71-1.58
	観察群	142	95	47	NR		
1.5-3.99 mm	PEG-IFN α-2b 群	267	165	102	NR	0.92	0.70-1.20
	観察群	270	162	108	NR		
≥4.0 mm	PEG-IFN α-2b 群	141	64	77	36.34	1.11	0.81-1.54
	観察群	143	72	71	40.54		
所属リンパ節病変の数							
1	PEG-IFN α-2b 群	339	241	98	NR	0.83	0.63-1.09
	観察群	337	225	112	NR		
>1	PEG-IFN α-2b 群	280	122	158	33.91	1.11	0.88-1.39
	観察群	283	138	145	39.33		
2-4	PEG-IFN α-2b 群	204	95	109	37.65	1.17	0.89-1.54
	観察群	204	110	94	53.68		
≥5	PEG-IFN α-2b 群	76	27	49	23.44	1.02	0.69-1.51
	観察群	79	28	51	24.21		
リンパ節の Stage							
N1	PEG-IFN α-2b 群	271	198	73	NR	0.88	0.64-1.21
	観察群	272	191	81	NR		
N2	PEG-IFN α-2b 群	356	167	189	35.88	1.01	0.83-1.24
	観察群	357	175	182	40.34		
原発巣の潰瘍							
なし	PEG-IFN α-2b 群	302	192	110	NR	1.11	0.84-1.45
	観察群	304	203	101	NR		
あり	PEG-IFN α-2b 群	156	81	75	48.46	0.90	0.66-1.24
	観察群	156	79	77	43.17		
登録時のベースライン情報（層別化因子及び年齢等）を用いてサブグループ化した。							
†：イベントは死亡							
‡：PEG-IFN α-2b 群／観察群の比							
CI：信頼区間、HR：ハザード比、ITT：intent-to-treat、NR：not reached、N1：治験実施計画書で規定した Stage N1（鏡検によりリンパ節病変が認められる患者）、N2：治験実施計画書で規定した Stage N2（臨床的にリンパ節病変が認められる患者）							

2.7.6 個々の試験のまとめ

安全性：

試験期間中に報告された有害事象のうち、いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象を[表2.7.6.2.9: 11]に示す。

発現率が50%以上にみられた有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で疲労、肝機能検査異常、発熱、頭痛、食欲不振、筋痛、悪心、悪寒、注射部位反応及びうつ病であった。観察群で50%以上にみられた有害事象はなかった。ほとんどの有害事象は観察群よりも PEG-IFN α -2b 群で多く報告された。一方、血中ビリルビン増加（PEG-IFN α -2b 群13%、観察群15%）及び血中クレアチニン増加（PEG-IFN α -2b 群7%、観察群9%）は、PEG-IFN α -2b 群よりも観察群で発現率が高かった。

器官分類別及び Grade 3以上の有害事象（5%以上）を[表2.7.6.2.9: 12]に示す。Grade 3又は4の有害事象のうち、多くは Grade 3であった。Grade 3又は4の有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で47%（297例）、観察群で16%（100例）に認められた。5%以上に発現した Grade 3又は4の有害事象は、PEG-IFN α -2b 群で疲労が15%（97例）、肝機能検査異常が 10%（63例）、うつ病が6%（39例）であった。観察群ではいずれも1%以下であった。

安全性解析対象集団1,256例で、全投与期間及び投与終了後のフォローアップ期間（生存確認期間）を含めて、PEG-IFN α -2b 群の42%（262/627例）、観察群の42%（263/629例）に死亡が報告された。頻度及び死因は両群とも同様であり、最も多い死因は悪性腫瘍によるものであった（PEG-IFN α -2b 群249例、観察群244例）[表2.7.6.2.9: 13]。

PEG-IFN α -2b 投与群の28%及び無治療観察群の12%の患者で1例以上の重篤な有害事象がみられた。2%以上の患者で報告された重篤な有害事象は、疲労（6%）、発熱（3%）、肝機能検査異常（3%）、悪心（2%）、筋痛（2%）、頭痛（2%）であった[表2.7.6.2.9: 14]。重篤な感染症は PEG-IFN α -2b 投与群の4%、無治療観察群の2%でそれぞれ報告された。

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 11 全有害事象の発現例数（発現率 5%以上）（EORTC18991 試験）

MedDRA ver 9.1、PT	患者数 (%)		
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	合計 (n=1,256)
有害事象発現例数	608 (97)	492 (78)	1,100 (88)
疲労	574 (92)	252 (40)	826 (66)
肝機能検査異常	467 (74)	153 (24)	620 (49)
筋痛	408 (65)	140 (22)	548 (44)
頭痛	426 (68)	118 (19)	544 (43)
うつ病	360 (57)	153 (24)	513 (41)
発熱	454 (72)	53 (8)	507 (40)
食欲不振	417 (67)	83 (13)	500 (40)
悪心	392 (63)	67 (11)	459 (37)
関節痛	306 (49)	129 (21)	435 (35)
悪寒	373 (59)	38 (6)	411 (33)
注射部位反応	373 (59)	0	373 (30)
浮動性めまい	215 (34)	64 (10)	279 (22)
下痢	217 (35)	45 (7)	262 (21)
剥脱性発疹	215 (34)	26 (4)	241 (19)
味覚異常	231 (37)	8 (1)	239 (19)
脱毛症	206 (33)	5 (1)	211 (17)
錯感覚	121 (19)	88 (14)	209 (17)
血中アルカリホスファターゼ増加	134 (21)	61 (10)	195 (16)
嘔吐	155 (25)	22 (3)	177 (14)
血中ビリルビン増加	82 (13)	93 (15)	175 (14)
嗅神経障害	139 (22)	6 (1)	145 (12)
血中クレアチニン増加	43 (7)	55 (9)	98 (8)
尿中蛋白陽性	39 (6)	20 (3)	59 (5)
体重減少	51 (8)	4 (1)	55 (4)
呼吸困難	29 (5)	9 (1)	38 (3)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	33 (5)	4 (1)	37 (3)
PT：基本語			

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 12 Grade 別の全有害事象の要約（発現率 5%以上）（EORTC18991 試験）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α-2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)		合計 (n=1,256)	
	All Grade	Grade 3又は4	All Grade	Grade 3又は4	All Grade	Grade 3又は4
有害事象が発現した患者数	608 (97)	297 (47)	492 (78)	100 (16)	1,100 (88)	397 (32)
胃腸障害						
下痢	217 (35)	9 (1)	45 (7)	0	262 (21)	9 (1)
悪心	392 (63)	18 (3)	67 (11)	1 (<1)	459 (37)	19 (2)
嘔吐	155 (25)	5 (1)	22 (3)	0	177 (14)	5 (<1)
全身障害および投与局所状態						
悪寒	373 (59)	9 (1)	38 (6)	0	411 (33)	9 (1)
疲労	574 (92)	97 (15)	252 (40)	7 (1)	826 (66)	104 (8)
注射部位反応	373 (59)	10 (2)	0	0	373 (30)	10 (1)
発熱	454 (72)	25 (4)	53 (8)	0	507 (40)	25 (2)
臨床検査						
血中アルカリホスファターゼ増加	134 (21)	0	61 (10)	2 (<1)	195 (16)	2 (<1)
血中ビリルビン増加	82 (13)	4 (1)	93 (15)	3 (<1)	175 (14)	7 (1)
血中クレアチニン増加	43 (7)	0	55 (9)	0	98 (8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	33 (5)	19 (3)	4 (1)	1 (<1)	37 (3)	20 (2)
肝機能検査異常	467 (74)	63 (10)	153 (24)	6 (1)	620 (49)	69 (5)
体重減少	51 (8)	1 (<1)	4 (1)	0	55 (4)	1 (<1)
代謝および栄養障害						
食欲不振	417 (67)	20 (3)	83 (13)	0	500 (40)	20 (2)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 12 Grade 別の全有害事象の要約（発現率 5%以上）（EORTC18991 試験）（つづき）

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)		合計 (n=1,256)	
	All Grade	Grade 3又は4	All Grade	Grade 3又は4	All Grade	Grade 3又は4
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	306 (49)	18 (3)	129 (21)	4 (<1)	435 (35)	22 (2)
筋痛	408 (65)	23 (4)	140 (22)	3 (<1)	548 (44)	26 (2)
神経系障害						
浮動性めまい	215 (34)	13 (2)	64 (10)	1 (<1)	279 (22)	14 (1)
味覚異常	231 (37)	0	8 (1)	0	239 (19)	0
頭痛	426 (68)	24 (4)	118 (19)	4 (1)	544 (43)	28 (2)
錯感覚	121 (19)	1 (<1)	88 (14)	1 (<1)	209 (17)	2 (<1)
嗅覚錯誤	139 (22)	0	6 (1)	0	145 (12)	0
精神障害						
うつ病	360 (57)	39 (6)	153 (24)	3 (<1)	513 (41)	42 (3)
腎および尿路障害						
蛋白尿	39 (6)	0	20 (3)	0	59 (5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	29 (5)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)	38 (3)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	206 (33)	0	5 (1)	0	211 (17)	0
剥脱性発疹	215 (34)	8 (1)	26 (4)	0	241 (19)	8 (1)
PT：基本語、SOC：器官別大分類						

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.2.9: 13 死亡例及び死亡理由の要約（EORTC18991 試験）

	患者数 (%)		
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)	観察群 (n=629)	計 (n=1,256)
死亡例数	262 (42)	263 (42)	525 (42)
悪性腫瘍	249	244	493
感染	1	1	2
心血管疾患	4	2	6
その他	4	7	11
不明	4	9	13

表 2.7.6.2.9: 14 重篤な有害事象の発現例数 (%)（いずれかの群で発現率が2%以上）
(EORTC18991 試験)

	患者数 (%)					
	PEG-IFN α -2b 群 (n=627)		観察群 (n=629)		合計 (n=1,256)	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
MedDRA ver.9.1						
重篤な有害事象発現例数	178 (28)	157 (25)	73 (12)	63 (10)	251 (20)	220 (18)
疲労	39 (6)	31 (5)	1 (<1)	1 (<1)	40 (3)	32 (3)
発熱	20 (3)	10 (2)	1 (<1)	0	21 (2)	10 (1)
肝機能検査異常	20 (3)	17 (3)	0	0	20 (2)	17 (1)
悪心	13 (2)	5 (1)	1 (<1)	0	14 (1)	5 (<1)
頭痛	12 (2)	8 (1)	0	0	12 (1)	8 (1)
筋痛	10 (2)	3 (<1)	0	0	10 (1)	3 (<1)

2.7.6.2.9.4 結論

本試験において、PEG-IFN α -2b の投与により、観察群と比較して ITT 集団の再発又は死亡のリスクは18%低下した（HR=0.82、95%CI=0.71～0.96）。また、RFS の中央値は、PEG-IFN α -2b 群で9.2ヵ月延長した。Kaplan-Meier 曲線は早期から持続的に乖離し、再発リスクは本剤投与の継続により持続的に低減することが示された。この有効性は、サブグループにおいても一致した傾向がみられ、試験期間を通じて明確な効果が持続した。

副次評価項目である DMFS の治療効果は、RFS の結果と同様であったが統計的有意差は示されなかった（HR=0.88、95%CI=0.75～1.03、P=0.107）。DMFS の中央値は PEG-IFN α -2b 群で9.4ヵ月延長し、Kaplan-Meier 曲線は早期から持続的に乖離した。

ITT 集団における OS の HR は0.98（95%CI=0.82～1.16）であり、PEG-IFN α -2b 投与群での死亡リスクの軽減あるいは改善はみられなかった。

本試験の結果より、PEG-IFN α -2b の治療効果は、腫瘍量の少ない患者集団（N1又は所属リンパ節病変が1個のみ、もしくはその両方に当てはまるサブグループ）に対してより顕著であり、腫瘍

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

量の多い患者集団（N2又は所属リンパ節病変が2個以上のサブグループ）に対しては十分な治療効果が得られない可能性があることが示唆された。