

再審査報告書

平成 27 年 3 月 17 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レベトールカプセル 200mg*																																	
有効成分名	リバビリン																																	
申請者名	MSD 株式会社																																	
承認の 効能・効果**	<p>1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、<u>ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u></p> <p>(1) <u>血中 HCV RNA 量が高値の患者</u></p> <p>(2) <u>インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者</u></p> <p>2. <u>ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</u></p>																																	
承認の 用法・用量**	<p>1. <u>C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合</u>  <u>インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータと併用すること。</u>  <u>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1 日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg 超え 80 kg 以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg 超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. <u>C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合 (省略)</u></p>				患者の体重	リバビリンの投与量			1 日の投与量	朝食後	夕食後	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	60kg 超え 80 kg 以下	800mg	400mg	400mg	80kg 超える	1,000mg	400mg	600mg											
患者の体重	リバビリンの投与量																																	
	1 日の投与量	朝食後	夕食後																															
60kg 以下	600mg	200mg	400mg																															
60kg 超え 80 kg 以下	800mg	400mg	400mg																															
80kg 超える	1,000mg	400mg	600mg																															
承認年月日	<p>① <u>平成 16 年 10 月 22 日**</u></p> <p>② <u>平成 17 年 12 月 22 日 (効能・効果、用法・用量を一部変更)</u></p> <p>③ <u>平成 23 年 12 月 22 日 (C 型代償性肝硬変の効能追加)</u></p>																																	
再審査期間	<p>① <u>8 年***</u></p> <p>② <u>①の残余期間</u></p> <p>③ <u>4 年</u></p>																																	
備 考	<p>* レベトールカプセル 200mg は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にシェリング・プラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。</p> <p>** 平成 16 年 11 月 22 日付けで承認された効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。</p> <p>[効能・効果] <u>ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u></p> <p>セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV-RNA 量が高値の患者</p> <p>[用法・用量] <u>インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と併用すること。通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1 日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV-RNA 量が高値の患者</td> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超え 80 kg 以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg を超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">上記以外の患者</td> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超える</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号) に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。</p>					患者の体重	リバビリンの投与量			1 日の投与量	朝食後	夕食後	セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV-RNA 量が高値の患者	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	60kg を超え 80 kg 以下	800mg	400mg	400mg	80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg	上記以外の患者	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	60kg を超える	800mg	400mg	400mg
	患者の体重	リバビリンの投与量																																
		1 日の投与量	朝食後	夕食後																														
セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV-RNA 量が高値の患者	60kg 以下	600mg	200mg	400mg																														
	60kg を超え 80 kg 以下	800mg	400mg	400mg																														
	80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg																														
上記以外の患者	60kg 以下	600mg	200mg	400mg																														
	60kg を超える	800mg	400mg	400mg																														

販 売 名	① ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用* ② ペグイントロン皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用* ③ ペグイントロン皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用*	
有 効 成 分 名	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	
申 請 者 名	MSD 株式会社	
承 認 の 効 能 ・ 効 果**	1. リバビリンとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <u>(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者</u> <u>(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者</u> 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善	
承 認 の 用 法 ・ 用 量**	1. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 <u>リバビリンと併用すること。</u> <u>通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.5<math>\mu</math>g/kg 週 1 回皮下投与する。</u> <u>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</u> 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合 <u>リバビリンと併用すること。</u> <u>通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.0 <math>\mu</math>g/kg を週 1 回皮下投与する。</u> <u>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</u>	
承 認 年 月 日	① 平成 16 年 10 月 22 日** ② 平成 17 年 12 月 22 日 (効能・効果の一部変更) ③ 平成 23 年 12 月 22 日 (C 型代償性肝硬変の効能追加)	
再 審 査 期 間	① 8 年*** ② ①の残余期間 ③ 4 年	
備 考	* ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用及び同皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にシェリング・プラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。 ** 平成 16 年 10 月 22 日付けで承認された効能・効果は以下のとおりである。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>           リバビリンとの併用による次の 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         </td> </tr> </table> *** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号) に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。	リバビリンとの併用による次の 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
リバビリンとの併用による次の 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		

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査①は、レバトールカプセル 200mg と、ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用及び同皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用との併用 (以下、PEG/R あるいは本併用療法という。) について、C 型慢性肝炎に対する本併用療法の安全性及び有効性 (投与期間 48 週、投与終了後 24 週の抗ウイルス効果) の検討を目的に、目標症例数を 1,000 例とし、平成 17 年 3 月より平成 20 年 12 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 119 施設から 1,077 例が収集された。さらに、特定使用成績調査②として、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 PEG/R の安全性及び有効性（投与期間 24 週、投与終了後 24 週の抗ウイルス効果）の検討を目的に、目標症例数を 500 例とし、平成 18 年 2 月より平成 20 年 12 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 77 施設から 505 例が収集された。

また、承認条件\*\*\*\*に基づき、製造販売後臨床試験として、ジェノタイプ 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とペグインターフェロン アルファ-2b との併用投与試験（投与期間 48 週、投与終了後 24 週の抗ウイルス効果）が、平成 20 年 1 月より平成 22 年 12 月までの期間に多施設共同によるオープンラベル試験として実施され、国内 25 施設から 75 例が収集された。なお、ペグインターフェロン アルファ-2b の、より低用量での有効性及び安全性を確認する試験は外国での成績を使用することとされた。なお、使用成績調査は実施されていない。

#### \*\*\*\* 承認条件

『ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）』：より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。

『リバビリン』：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

## 2. 特定使用成績調査①の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 1,077 例から、計 4 例（未投与 2 例、有害事象有無の記載がない症例 2 例）を除外した 1,073 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 90.3%（969/1,073 例、4,987 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の 48 週投与例の副作用発現率 100.0%（269/269 例）と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率（5%以上）は、臨床検査 77.7%（834 例）、血液およびリンパ系障害 34.6%（371 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 32.1%（344 例）、皮膚および皮下組織障害 23.9%（256 例）、胃腸障害 14.4%（154 例）、精神障害 13.1%（140 例）、代謝および栄養障害 9.0%（96 例）、神経系障害 7.6%（81 例）、感染症および寄生虫症 6.4%（69 例）、筋骨格系および結合組織障害 5.9%（63 例）であった。主な副作用は、臨床症状として、貧血 345 件、発熱 229 件、倦怠感 112 件、そう痒症 104 件、不眠症 101 件、湿疹 62 件、発疹 61 件等であり、臨床検査値異常として、白血球数減少 571 件、血小板数減少 430 件、好中球数減少 404 件、ヘモグロビン減少 387 件、赤血球数減少 287 件、ヘマトクリット減少 259 件等であった。副作用の転帰は、回復または軽快が 4,456 件、回復したが後遺症ありが 5 件、未回復 311 件、死亡 5 件（2 例）、不明 210 件であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を与える要因<sup>1</sup>について、申請者は以下のように説明した。

副作用頻度に関連する要因を検討し、「入院・外来」「合併症」「既往歴」「前 IFN 治療歴」「前治療効果」「併用薬剤」「投与前血小板数」に差が認められた。「合併症」では、「合併症」有で副作用発現率が高くなる疾患のうち、「本態性高血圧（症）」「機能性消化障害、他に分類されないもの」に差が認められた。「既往歴」では、差が認められた疾患はなかった。「併用薬剤」では、「併用薬剤」の投与有で副作用発現率が高くなる薬剤のうち、「催眠鎮静剤、抗不安剤」「解熱鎮痛消炎剤」「精神神経用剤」「血管拡張剤」「含嗽剤」「消化性潰瘍用剤」「制酸剤」「下剤、浣腸剤」「利胆剤」「その他の消化器用薬」「鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤」「糖尿病用剤」「その他のアレルギー用薬」に差が認められた。これらの副作用発現との関連性が疑われた因子についてさらに検討を実施したところ、安全性に影響を与える要因として「入院・外来」と「解熱鎮痛消炎剤」が推定された。

「入院・外来」：入院患者の副作用発現は 819 例中 757 例（92.4%）、外来患者の副作用発現は 254 例中 212 例（83.5%）で、入院患者での副作用発現率が有意に高かった。ペグイントロン皮下注用の添付文書の『用法・用量に関連する使用上の注意』の 5 項<sup>2</sup>には入院に関する事項を記載しているが、本調査では、投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは血小板数 120,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者、高齢者及び女性で副作用の発現頻度に差を認めておらず、入院患者で副作用発現率が高くなる理由は不明であった。しかし、医師が総合的に入院管理を必要と判断したハイリスクの患者は、入院加療中に有害事象を確認しやすい状況であったため副作用発現頻度が高くなった可能性が考えられた。

「解熱鎮痛消炎剤」：解熱鎮痛消炎剤は 365 例に投与され、これらのうち本併用療法等に起因する発熱、インフルエンザ様症状の副作用治療又は予防投与を目的として 355 例（97.3%）が使用されていた。発熱は、臨床症状として 2 番目に多い副作用であり、発熱に対する治療薬として解熱鎮痛消炎剤が投与されること、またインフルエンザ様症状として発熱以外の症状が発現している可能性が高いことより、解熱鎮痛消炎剤投与例で副作用発現がみかけ上高くみられた可能性が考えられた。

以上より、患者背景、治療因子により安全性に影響を及ぼす明らかな要因は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 1,073 例から計 194 例（HCV-RNA 量不明 143 例、HCV-RNA 量 100KIU 未満 21 例、セログループ 1 以外 31 例、肝硬変 23 例、併用療法期間不明 6 例、他 IFN 投与 1 例）を除いた 879 例がウイルス血症改善度の解析対象とされ、さらに投与開始前の ALT 値が正常又は不明の 248 例を除いた 631 例が ALT 改善度の解析対象とされた。

本併用療法終了時の HCV-RNA 持続陰性化は、879 例中 525 例（59.7%）に認められた。本併用療法終了後 24 週目の HCV-RNA 持続陰性化は、879 例中 311 例（35.4%）に認められた。併用療法終了時で HCV-RNA が陰性であった症例のうち、併用療法終了後 24 週目で再燃した症例の割合

<sup>1</sup> 入院・外来、性別、年齢、体重、罹病期間、合併症、既往歴、前 IFN 治療歴、前治療効果、併用薬剤、併用期間、投与量、前ヘモグロビン、前白血球、前血小板数、前 ALT、HCV ジェノタイプ、HCV セログループ、前 HCV-RNA 量

<sup>2</sup> 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは血小板数 120,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から 2 週間は原則入院させること。

は、525 例中 227 例 (43.2%) であった。本併用療法終了時の ALT 改善度は、631 例中 394 例 (62.4%) に認められた。本併用療法終了後 24 週目の ALT 改善度は、631 例中 274 例 (43.4%) に認められた。

ウイルス血症改善度（本併用療法終了後 24 週目）に影響を与える要因については、ウイルス血症改善度が高くなる因子を検討した結果、「処置：処置なし・減量」、「前治療効果：未治療・再燃」、「投与前 HCV-RNA 量<500KIU」の要因がウイルス血症改善度を高くすることに影響を及ぼすことが推察された。

ウイルス血症改善度は、「処置：処置なし・減量」かつ「前治療効果：未治療・再燃」かつ「投与前 HCV-RNA 量<500KIU」の患者が 69.0%と最も高く、次いで「処置：処置なし・減量」かつ「前治療効果：未治療・再燃」かつ「投与前 HCV-RNA 量 $\geq$ 500KIU」が 47.9%と高かった。一方、「処置：中止」かつ「前治療効果：無効」かつ「投与前 HCV-RNA 量 $\geq$ 500KIU」の患者は 3.1%と最も低かった。有効性に影響を与える要因について、申請者は以下のように説明した。

主要評価項目である併用療法終了後 24 週目のウイルス血症改善度について、承認時の臨床試験では 254 例中 121 例 (47.6%) であるのに対して、本調査では 879 例中 311 例 (35.4%) と、本調査でのウイルス血症改善度は低かった。承認時の臨床成績と本調査を単純に比較することは患者背景、臨床試験と調査の手法等の違いから困難と考えられるが、特に判定不能の割合が本調査と臨床試験で各々 33.7%及び 4.3%と、本調査で約 30%高かったことが原因として考えられた。判定不能の主な理由は、患者の転院、本併用療法終了後 24 週目のデータが得られないこと等によるものであったことから、有効性について特に問題となる事項はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者）については、その他の特定使用成績調査①として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例（15 歳未満）は収集されなかった。特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

妊産婦については、女性患者本人の妊娠が 1 例報告された。女性患者に副作用は発現しなかったが、人工流産が行われた。

高齢者（65 歳以上）については、副作用発現頻度が高齢者では 278 例中 252 例 (90.7%) であるのに対して、非高齢者（65 歳未満）では 795 例中 717 例 (90.2%) であり、特に差を認めなかった。しかし、重篤な副作用の比較については、発現頻度が高齢者では 278 例中 27 例 (9.7%)、非高齢者では 795 例中 39 例 (4.9%) と差を認めた。各副作用について高齢者と非高齢者を比較検討した結果、白血球数減少について高齢者 5/278 例 (1.8%) と、非高齢者 1/795 例 (0.1%) との間に差が認められたが、既に使用上の注意に記載されて注意喚起が行われており、また転帰は回復であったことから、安全性について特段の問題はないと判断した。有効性については、高齢者のウイルス血症改善度は、71/225 例 (31.6%) と非高齢者の改善度 240/654 例 (36.7%) に差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者については、合併症に腎疾患を有する患者の副作用は、13 例中 13 例

(100.0%)の発現で、腎障害を有しない患者の副作用は、1,060例中956例(90.2%)であり、両群間に差は認められなかった。また、認められた副作用の内訳は、臨床症状として貧血7件(53.9%)、倦怠感、発熱各5件(38.5%)、腹部不快感、湿疹、そう痒症各2件(15.4%)等であり、臨床検査値異常として血小板数減少7件(53.9%)、白血球数減少6件(46.2%)、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各5件(38.5%)、好中球数減少3件(23.1%)等であったが、いずれも重篤な副作用ではなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者)について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3. 特定使用成績調査②の概要

#### 3-1 安全性

安全性については、収集された505例から、計4例(未投与2例、期間外及び登録違反各1例)を除外した501例が解析対象とされた。副作用発現率は79.0%(396/501例、1,818件)であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時の臨床試験での24週投与例の副作用発現率100.0%(63/63例)と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

本調査において発現した器官別大分類における主な副作用発現率(5%以上)は、臨床検査66.1%(331例)、一般・全身障害および投与部位の状態26.6%(133例)、血液およびリンパ系障害24.0%(120例)、皮膚および皮下組織障害17.2%(86例)、胃腸障害11.8%(59例)、精神障害11.2%(56例)、代謝および栄養障害7.2%(36例)であった。主な副作用は、臨床症状として、貧血109件、発熱98件、倦怠感40件、発疹34件、不眠症、そう痒症各33件であり、臨床検査値異常として、白血球数減少209件、ヘモグロビン減少179件、好中球数減少165件、血小板数減少145件、赤血球数減少128件、ヘマトクリット減少111件であった。副作用の転帰は、回復または軽快1,693件、回復したが後遺症あり1件、未回復60件、死亡2件(同一例で発現)、不明62件であった。

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本調査で高くなった。本調査で発現が高くなった副作用は、臨床症状として貧血、無顆粒球症等であり、承認時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、副作用の表記方法による違いにより生じたもので、製造販売後に副作用発現頻度が増えたものではないと考えられた。

安全性に影響を与える要因について、申請者は以下のように説明した。

副作用頻度に関連する要因を検討し、「入院・外来」「合併症」「既往歴」「併用薬剤」「投与前ヘモグロビン」「投与前血小板数」で差が認められた。なお、有意差を認めた要因のうち、「肝生検の実施」の有無はstagingで差を認めなかったこと、および「レベトール体重当たりの初回投与量」「レベトール一回(平均)投与量」「レベトール総投与量」ではいずれも投与量が多い症例で副作用発現率が低くなることより、安全性に影響を及ぼす要因とは考えなかった。

「合併症」では、「本態性高血圧(症)」「全身症状」に差が認められた。「既往歴」では、差が認められた疾患はなかった。「併用薬剤」では、「催眠鎮静剤、抗不安剤」「解熱鎮痛消炎剤」「血圧降下剤」「含嗽剤」「消化性潰瘍用剤」「その他の消化器官用薬」「鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤」「肝

臓疾患用剤」「その他のアレルギー用薬」に差が認められた。副作用発現との関連性が疑われた因子をさらに検討したところ、安全性に影響を与える要因として「入院・外来」「解熱鎮痛消炎剤」が推定された。

「入院・外来」：入院患者の副作用発現は 394 例中 325 例 (82.5%)、外来患者の副作用発現は 107 例中 71 例 (66.4%) で、入院患者での副作用発現率が高かった。ペグイントロン皮下注用の添付文書の用法用量に関連する使用上の注意の 5 項<sup>2</sup>には入院に関する事項を記載しているが、本調査では、投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 未満あるいは血小板数 120,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者、高齢者及び女性で副作用の発現頻度に差を認めておらず、入院患者で副作用発現率が高くなる理由は不明であった。しかし、医師が総合的に入院管理を必要と判断したハイリスクの患者は、入院加療中に有害事象を確認しやすい状況であったため副作用発現頻度が高くなった可能性が考えられた。

「解熱鎮痛消炎剤」：解熱鎮痛消炎剤は 155 例に投与され、これらのうち本併用療法等に起因する発熱、インフルエンザ様症状の副作用治療又は予防投与を目的として 141 例 (91.0%) に使用されていた。発熱は臨床症状として 2 番目に多い副作用であり、発熱に対する治療薬として解熱鎮痛消炎剤が投与されること、またインフルエンザ様症状として発熱以外の症状が発現している可能性が高いことより、解熱鎮痛消炎剤投与例で副作用発現がみかけ上高くなった可能性が考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 3-2 有効性

有効性集計対象症例は、安全性集計対象症例から肝硬変、併用療法期間内に他の IFN 投与、「セログループ 1 かつ高ウイルス量」又は「インターフェロン未治療かつ低ウイルス量」等の合計 51 例を除いた 450 例とした。投与前ウイルス量不明例 56 例を除いた 394 例がウイルス血症改善度の解析対象とされ、また、投与開始前の ALT 値不適例 (投与前値なし及び正常) 192 例を除いた 258 例が ALT 改善度の解析対象とされた。

「セログループ 1 かつ高ウイルス量」以外の患者 (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) に対する有効性については、本併用療法終了後 24 週目の HCV-RNA の消長を主要評価項目とし、本併用療法終了時の HCV-RNA の消長、本併用療法終了時並びに本併用療法終了後 24 週目の ALT 改善度を副評価項目として判定が行われた。

ウイルス血症改善度について、本併用療法終了時の HCV-RNA 持続陰性化は、394 例中 345 例 (87.6%) に認められた。また、本併用療法終了後 24 週目の HCV-RNA 持続陰性化は、394 例中 252 例 (64.0%) に認められた。併用療法終了時で HCV-RNA が陰性であった症例のうち、併用療法終了後 24 週目で再燃した症例の割合は、345 例中 97 例 (28.1%) であった。

ALT 改善度について、本併用療法終了時の ALT 改善度は、258 例中 164 例 (63.6%) に認められた。本併用療法終了後 24 週目の ALT 改善度は、258 例中 140 例 (54.3%) に認められた。

ウイルス血症改善度に影響を与える要因について検討の結果、「投与状況 (変更なし、あるいは減量)」、「併用療法期間 (24 週超)」、「投与前血小板数 (120,000/mm<sup>3</sup> 以上)」の要因がウイルス血症改善度を高くすることに影響を及ぼすことが推察された。有効性に影響を与える要因について、

申請者は以下のように説明した。

ウイルス血症改善度は、「投与状況（変更なし、あるいは減量）」、「併用療法期間（24週超）」かつ「投与前血小板数（120,000/mm<sup>3</sup>以上）」の患者が78.6%と最も高く、次いで「投与状況（変更なし、あるいは減量）」、「併用療法期間（12週超24週以下）」かつ「投与前血小板数（120,000/mm<sup>3</sup>以上）」の患者が67.5%と高かった。一方、「投与状況（中止）」、「併用療法期間（12週以下）」かつ「投与前血小板数（120,000/mm<sup>3</sup>未満）」の患者では5.3%と、改善度が最も低くかった。

主要評価項目である併用療法終了後24週目のウイルス血症改善度について、承認時の臨床試験におけるウイルス血症改善度は63例中55例（87.3%）、本調査では394例中252例（64.0%）と、本調査でのウイルス血症改善度が低かった。承認時の臨床成績と本調査を単純に比較することは患者背景、臨床試験と調査の手法等の違いから困難と考えられるが、特に判定不能の割合が本調査と臨床試験で各々21.1%と3.2%であり、本調査で約20%高かったことが原因として考えられた。なお、判定不能の内訳として、主な理由は患者の転院、併用療法終了後24週目のデータが得られないこと等によるものであった。よって、有効性においては製造販売後調査で特に問題となる事項はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査（2）として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われ、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において腎機能障害を有する患者及び妊産婦は収集されなかった。

小児（15歳未満）は1例が収集され、副作用はうつ病1件で、併用療法中止により軽快した。

高齢者（65歳以上）は99例収集された。非高齢者（65歳未満）との比較については、副作用発現頻度が高齢者99例中82例（82.8%）400件、非高齢者402例中314例（78.1%）1,418件であり、特に差を認めなかった。

長期使用例については、本調査において、48週を超えて本併用療法が実施された症例が31例収集された。48週を超えて本併用療法が実施された症例のうち、本併用療法開始後24週を超えて発現した副作用は、31例中8例（25.8%）20件であった。主な副作用は、貧血、血中甲状腺刺激ホルモン増加、ヘモグロビン減少各2件であり、いずれも重篤な副作用ではなかった。以上より、長期使用例の副作用において問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

## 4. 製造販売後臨床試験の概要

ペグインターフェロン アルファ-2b とリバビリンとの併用療法の承認条件である、『ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用療法について、体重による用量区分区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。』（リバビリン承認条件）について、製造販売

後臨床試験として、「ジェノタイプ 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とペグインターフェロンアルファ-2b 併用投与試験」（JPC-06-320-40 試験）が、平成 20 年 1 月から平成 22 年 12 月までの期間、多施設共同試験として実施された。

#### 4.1 計画の概要

多施設共同、オープンラベル試験として、体重 50 kg 以下の「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象とし、ペグインターフェロンアルファ-2b 併用時におけるリバビリン低用量（400mg/日）（以下、PEG/R-L 群という。）の既承認用量（C 型慢性肝炎関連適応承認時の国内第Ⅲ相試験である JPC-01-320-31 試験における体重 40kg 超 50kg 以下で通常用量（600mg/日）のリバビリン併用投与群。以下、PEG/R-H 群という。）に対する有効性及び安全性を評価することを目的として、有効性については、PEG/R-L 群の HCV-RNA 持続陰性化率（投与終了後 24 週）とその 95% 両側信頼区間について、安全性については、有害事象及び副作用を既承認用量と比較することで評価が行われた。目標症例数を 90 例（未治療群：再燃群：無効群をそれぞれ 63 例：23 例：4 例）として実施された。

#### 4.2 有効性

登録例 75 例（未治療群：再燃群：無効群をそれぞれ 64 例：7 例：4 例）全例が有効性解析対象とされた。主要評価項目について、FAS を対象とした HCV-RNA 持続陰性化率は 30.7%（23/75 例）、その 95% 両側信頼区間は 20.5～42.4% であった<sup>3</sup>。95% 両側信頼区間の下限が、既存対照群である JPC-01-320-31 試験の PEG/R-H 群の HCV-RNA 持続陰性化率 35% の下側同等限界である 30%（マージン：-5%）を下回ったことから、PEG/R-L 群の PEG/R-H 群に対する非劣性は確認されなかった。

副次評価項目として、FAS を対象とした投与開始後 24 週時点及び投与終了時点の HCV-RNA 陰性化率及び 95% 両側信頼区間は 61.3%（46/75 例）及び 49.4～72.4% 並びに 66.7%（50/75 例）及び 54.8～77.1% であった<sup>4</sup>。

#### 4.3 安全性

主要評価項目である有害事象による投与中止率は 8.0%（6/75 例）であり、PEG/R-H 群の 36.2%（17/47 例）より低かった。PEG/R-L 群において時期別の投与中止された被験者は 0～12 週、13～24 週、25～36 週の各時点でそれぞれ 2.7%（2/75 例）、4.2%（3/71 例）、1.5%（1/65 例）であった。PEG/R-L 群及び PEG/R-H 群で休薬した被験者は 6.7%（5/75 例）及び 2.1%（1/47 例）、減量した被験者は 66.7%（50/75 例）及び 57.4%（27/47 例）で大きな差はなかった。

PEG/R-L 群で有害事象により投与中止となった被験者は 6 例であり、このうち 3 例が好中球数減少のため、1 例が好中球数減少及び血小板数減少のため、1 例が無感情のため、1 例が胸水のために試験薬投与が中止された。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、PEG/R-L 群では好中球数減少 5.3%（4/75 例）であり、PEG/R-H 群ではヘモグロビン減少 8.5%（4/47 例）、好中

<sup>3</sup> JPC-01-320-31 試験における PEG/R 群全例の投与終了後 24 週の持続陰性化率は 47.6%（121/254 例）、95% 信頼区間は 41.4～54.0%。

<sup>4</sup> JPC-01-320-31 試験における PEG/R 群全例の投与 24 週時点及び投与終了時点の HCV-RNA 陰性化率は、66.9%（170/254 例）及び 71.7%（182/254 例）であった。

球数減少 6.4% (3/47 例)、食欲減退 4.3% (2/47 例)、悪心 4.3% (2/47 例) であった。

有害事象は、PEG/R-L 群及び PEG/R-H 群の全例に発現し、死亡はそれぞれ 1.3% (1/75 例) 及び 0% (0/47 例)、重篤な有害事象は 9.3% (7/75 例) 及び 19.1% (9/47 例) に認められた。死亡に至った例は、統合失調症の発症による試験薬の投与休止の約 1 ヶ月後にうつ病を発現し自殺企図にて死亡したもので、担当医師により試験薬との因果関係は関連なしと判定された。統合失調症については症状の消失が報告されている。

PEG/R-L 群及び PEG/R-H 群では全例で有害事象及び副作用が発現した。90%以上の頻度で発現した有害事象は、白血球数減少 (PEG/R-L 群 97.3%、PEG/R-H 群 97.9%、以下同順)、発熱 (97.3%、93.6%)、リンパ球数減少 (94.7%、100.0%)、好中球数減少 (93.3%、91.5%)、頭痛 (90.7%、97.9%) であり、これらのほとんどが副作用であった。有害事象の発現率は全般的に両群でほぼ同様であったが、腹痛 (16.0%、53.2%)、悪寒 (14.7%、40.4%) は本試験の発現率が PEG/R-H 群より 20% 以上低く、一方、体重減少 (45.3%、21.3%)、注射部位紅斑 (40.0%、12.8%)、注射部位そう痒感 (34.7%、6.4%) は本試験の発現率が PEG/R-H 群より 20% 以上高かった。なお、血中カリウム減少、及び血中リン減少が本試験で認められたが、JPC-01-320-31 試験では該当する臨床検査項目の測定を試験実施計画書に規定していなかった。申請者は、PEG/R-L 群に発現した個々の有害事象の発現率は全般的に PEG/R-H 群とほぼ同様と判断した。

以上より機構は、承認条件 (「ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。)」については満たしたものと判断した。また、以上の製造販売後臨床試験の成績を踏まえ、PEG/R-L 群は PEG/R-H 群と比較して有効性は同等とは見なされず、リバビリンに関して、現在の用法用量を変更する必要はないものと判断した。

## 5. 副作用及び感染症

再審査期間終了時まで厚生労働省又は機構へ報告した PEG/R の副作用は 2,767 例 4,552 件 (特定使用成績調査①66 例 121 件、特定使用成績調査②17 例 29 件、製造販売後臨床試験 8 例 11 件、副作用・感染症自発報告 2,676 例 4,391 件) であった。臨床検査を除く主な副作用の器官別大分類では、血液およびリンパ系障害が 452 例 596 件と最も多く、次いで、皮膚および皮下組織障害 412 例 491 件、代謝および栄養障害 379 例 432 件であった。50 件以上の集積が認められた副作用は、貧血 454 件、発疹 173 件、ヘモグロビン減少 149 件、食欲減退 146 件、間質性肺疾患 139 件、血小板数減少 108 件、腎機能障害 95 件、倦怠感 83 件、1 型糖尿病 82 件、薬疹 82 件、高尿酸血症 81 件、悪心 67 件、血中クレアチニン増加 57 件、腎障害 52 件、甲状腺機能亢進症 51 件であった。

報告副作用のうち、重篤な副作用は 693 種類 2,765 例 4,548 件 (特定使用成績調査①77 種類 66 例 121 件、特定使用成績調査②25 種類 17 例 29 件、製造販売後臨床試験 10 種類 8 例 11 件、副作用・感染症自発報告 6,639 種類 2,674 例 4,387 件) であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は 377 種類 504 例 676 件 (特定使用成績調査①21 種類 16 例 22 件、特定使用成績調査②6 種類 5 例 6 件、製造販売後臨床試験 6 種類 5 例 7 件、副作用・感染症自発報告 360 種類 478 例 641 件) であった。「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 376 種類 502 例 674 件 (特定使用成績調査①21 種類 16 例 22 件、特定使用成績調査②6 種類 5 例 6 件、製造販売後臨床試験 6 種

類 5 例 7 件、副作用・感染症自発報告 359 種類 476 例 639 件) であった。主な副作用 (5 件以上) は、くも膜下出血 15 件、皮膚障害 12 件、死亡、播種性血管内凝固各 11 件、自殺既遂、肝性脳症各 10 件、赤芽球癆、間質性肺疾患、硬膜下血腫各 9 件、イレウス 7 件、敗血症、脳出血、認知症、てんかん、回転性めまい、急性肝不全、肝不全、多臓器不全各 6 件、肝の悪性新生物、高カリウム血症、低血糖症、低カリウム血症、網膜剥離、急性呼吸切迫症候群、胸膜炎各 5 件であった。

転帰が死亡である副作用は 90 種類 83 例 163 件 (特定使用成績調査① 5 種類 2 例 5 件、特定使用成績調査② 2 種類 1 例 2 件) 副作用・感染症自発報告 87 種類 80 例 156 件) であった。主な副作用の器官別大分類 (10 件以上) は呼吸器、胸郭および縦隔障害 26 件 (間質性肺疾患 9 件、肺水腫、呼吸不全各 3 件、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難各 2 件等)、全身障害および投与局所様態 21 件 (死亡 11 件、多臓器不全 5 件、溺死 2 件等)、感染症および寄生虫症 19 件 (敗血症 6 件、ブドウ球菌感染 3 件等)、精神障害 19 件 (自殺既遂 10 件、うつ病、抑うつ症状各 2 件等)、神経系障害 16 件 (脳出血 6 件、くも膜下出血 2 件等)、心臓障害 12 件 (急性心筋梗塞 3 件、急性心不全、心肺停止各 2 件等)、血液およびリンパ系障害 10 件 (播種性血管内凝固 8 件等) 等であった。

これらのうち心肺停止を除いて複数件の報告があった、くも膜下出血、急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全、肝不全、多臓器不全について、申請者は以下のように説明した。

**くも膜下出血：**死亡例 2 例 2 件を含め、重篤 15 例 15 件が集積されている。一般的に、くも膜下出血は脳動脈瘤がリスクファクターとして知られているが、既往歴や家族歴を確認できた症例は少なく、事前に脳 CT・MRI 等にて確認が行われた症例もなく、実際にリスクファクターの高い患者への投与であったかについては不明な部分が多いと考える。また、ふらつき等の原因により転倒した結果による、外傷性くも膜下出血の可能性が高いと報告された症例もあり、いずれも薬剤の関与が強く疑われる症例ではないこと、「使用上の注意」の「重大な副作用」に「脳出血」を記載して脳血管障害に対する注意を喚起していること等から、現時点では対応を取らず、今後の集積をみて対応を取りたいと考える。

**急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全：**急性呼吸窮迫症候群に関しては死亡例 2 例 2 件を含め、重篤 5 例 5 件を、呼吸不全に関しては死亡例 3 例 3 件が集積されている。死亡例の急性呼吸窮迫症候群に関しては、間質性肺炎 (疑い含む) 3 件および感染性腸炎、間質性腎炎各 1 件が併発して発現していると報告されている。また、呼吸不全に関しては、間質性肺炎 2 件および感染性腸炎 (急性呼吸窮迫症候群と同一症例) に併発して発現していると報告されている。全身状態の悪化等に伴い発現しているため、本併用療法が直接の原因となり急性呼吸窮迫症候群もしくは呼吸不全が発現しているという報告がないことから、現時点では対応を取らず、今後の集積をみて対応を取りたいと考える。

**肝不全、急性肝不全：**肝不全および急性肝不全を合わせ、死亡例 5 件 5 例 (肝不全 4 件および急性肝不全 1 件) を含め、重篤 12 例 12 件が集積されている。原疾患である慢性 C 型肝炎の進展、心不全や DIC 等による全身の循環障害、他剤による影響等により、本併用療法との関連性が明確でないため、現時点では特に対応を取らず、今後の集積をみて対応を取りたいと考える。

**多臓器不全：**死亡例 5 例 5 件を含め、重篤 6 例 6 件が集積されている。死亡例のうち敗血症等感染症を契機に多臓器不全に至ったのが 4 件、結腸からの大量出血に続発し多臓器不全に至った症例および、他院での手術後大腸炎、大腸穿孔が発生し、多臓器不全に至った症例が各 1 件報告された。敗血症等「重大な副作用」の項に易感染性について記載されている原因がきっかけとなり、

多臓器不全に至った、大量出血または、大腸炎および大腸穿孔が発生した原因が明確でないため、現時点では特に対応を取らず、今後の集積をみて対応を取りたいと考える。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 相互作用

再審査期間中、相互作用による副作用発現の可能性があると報告した症例は本併用療法として2例、レベトールとして1例である。その内訳は、ジダノシンと本併用療法による肝不全1例、エゼチミブと本併用療法による黄疸1例、ミコフェノール酸モフェチルとレベトールの併用による赤芽球癆1例である。これらについて申請者は以下のように説明した。

肝不全については、レベトールとの相互作用により発現した可能性が考えられる。なお、レベトールの使用上の注意には、ヌクレオシドアナログ（ジダノシン）との相互作用による肝不全等が記載されており、既に注意喚起がされている。また、黄疸については、本剤の使用上の注意に記載があるため、相互作用ではなく本剤によって発現した可能性も考えられる。また、赤芽球癆についてはレベトールの使用上の注意に記載はないが、再生不良性貧血が記載されているため、レベトールによって赤芽球癆が発現した可能性も考えられる。従って、現時点での「使用上の注意」改訂の必要はないと判断した。

以上より、機構は、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

ペグイントロンは平成24年7月24日時点でC型慢性肝炎の効能で米国の他95ヶ国で承認、販売されている。また、レベトールは平成24年7月24日時点でC型慢性肝炎の効能で米国の他66ヶ国で承認、販売されている。再審査期間終了時までにペグイントロンの添付文書の改訂に繋がる重大な措置報告は、平成20年8月に、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に間質性肺炎に関する注意喚起を追記した。また平成21年1月に、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に他害行為に関する注意喚起を追記した。さらに、平成23年4月に、溶血性尿毒症症候群について「重大な副作用」（類薬）としての注意喚起をペグイントロンの副作用として改訂した。レベトールの添付文書の改訂については、併用される製剤における使用上の注意を掲載しているため、ペグイントロンの改訂内容が反映された。再審査期間中の外国における措置調査報告はペグイントロン2報、レベトール1報が報告された。これらについて申請者は以下のように説明した。

ペグイントロンに関する報告の1報目は、インターフェロンアルファ製剤における安全性クラスラベリングの情報である。米国の添付文書に漿液性網膜剥離を眼障害、肺高血圧症を肺障害、末梢性ニューロパシー及び脳血管障害（脳卒中）を追記するとの報告であるが、本邦においては使用上の注意にニューロパシー、脳血管障害（脳出血・脳梗塞）の記載があること、また、漿液性網膜剥離および肺高血圧症の記載はないが、本剤との関連性が疑われる症例の集積が少ないか、又はないこと等により、対応は不要と判断した。

2 報目は、欧米等で市販されているペグイントロンのペン型製剤のごく一部に欠陥が確認されたとの情報である。欧米等にて回収対象となった製剤はペン型製剤のみとなっており、本邦では承認されていない製剤であることから、対応は特に不要であると考ええる。

レベトールに関する報告は、レベトールと同一成分（ribavirin）を有するコペガスの米国添付文書の改訂情報である。コペガス米国添付文書で「高活性抗レトロウイルス療法を受けている患者で肝代償不全の発現リスクが増加した」旨が追記されたが、レベトールでは、抗 HIV 薬であるヌクレオシドアナログとの併用にて肝不全が増強される旨を既に「相互作用」に記載済である。したがって、新たな対応は不要と考える。

さらに、平成 26 年 9 月 29 日に、腎機能が正常である患者と比較して、中等度及び重度腎機能障害のある患者又は透析を要する慢性腎不全の患者では平均曝露量（AUC）が増加したことが示されたことから、腎機能障害のある患者での減量について報告を行った。入手した情報は、メラノーマ（本邦未承認）に対する本剤高用量単独使用時のものであり、本邦承認効能に対する用量はメラノーマに対する用量より低く、現時点において国内で本剤の添付文書改訂等の対応は不要と考える。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 8. 研究報告

再審査期間終了時まで安全性に関する研究報告は、ペグインターフェロン  $\alpha$ 2b で 11 件（国内 7 件、外国 4 件）、リバビリンで 23 件（国内 7 件、外国 16 件）が厚生労働省または機構へ報告された。研究報告の内訳は、国内では 1 型糖尿病の発現、網膜症の発現、貧血の発現が報告され、外国では、肝移植後の肝動脈狭窄の発現、非呼吸器感染のリスクの増大、体重換算投与量での抑うつ症状の発現増加（リバビリンとの併用時）、精神神経系副作用のフォローアップの必要性についてである。これらについて申請者は以下のように説明した。

これらの研究報告の内容はいずれも既に使用上の注意に記載があるか、または対応済みの事象であり、本剤の安全性のプロファイルに直ちに影響を与えるものではない。従って、再審査期間に収集・報告した結果からは、申請者は、現時点において「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 9. 承認条件

リバビリン：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

機構は、承認条件（「リバビリン：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。」）については満たしたものと判断した（「1. 製造販売後調査全般について」及び「4. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照。）。

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) : より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験 (比較試験) を実施し、結果を速やかに報告すること。

この条件に対して、海外ではペグインターフェロン アルファ-2b 1.5 $\mu$ g/kg/週、1.0 $\mu$ g/kg/週とペグインターフェロン アルファ-2a 180 $\mu$ g/週の3群 (いずれもリバビリンとの併用) を比較する大規模臨床試験 (P03471 試験) が実施されていたことから、「ペグインターフェロン アルファ-2b に対する低用量での有効性及び安全性の確認」に関しては、この試験の成績が報告された。

有効性については、持続的ウイルス陰性化率 (SVR 率) は、ペグインターフェロン アルファ-2b 1.5 $\mu$ g/kg/週群 (以下 PEG2b 1.5/R 群という。) で 39.8% (406/1,019 例)、ペグインターフェロン アルファ-2b 1.0 $\mu$ g/kg/週群 (以下 PEG2b 1.0/R 群という。) で 38.0% (386/1,016 例)、ペグインターフェロン アルファ 2a 180 $\mu$ g/週群 (以下 PEG2a/R 群という。) で 40.9% (423/1,035 例) であり、有意差は見られなかったが、PEG2b 1.5/R 群の SVR 率は PEG2b 1.0/R 群と比較して数値的に高率であった。患者背景のサブグループでは、性別、人種、年齢、HCV ウイルス量、ALT、肝線維化スコア等が検討され、SVR 率については PEG2b 1.0/R 群と PEG2b 1.5/R 群との間に有意差は見られなかったが、PEG2b 1.0/R 群が PEG2b 1.5/R 群より SVR 率が高くなったサブグループは一部しか見られなかったことから、ほとんどのサブグループで数値的に上回っていた初回投与量 1.5  $\mu$  g/kg/週が、有効性の面から選択されるべき用量であると考えられた。

安全性については、有害事象は3群でほぼ同様であり、インフルエンザ様の全身症状である疲労、頭痛、悪心、悪寒、発熱、筋肉痛、貧血、好中球減少症、発疹、不眠、うつ病が認められた。投与中止に至った主な有害事象は、3群ともに好中球減少症、貧血、抑うつ、疲労であり、投与量変更に至った主な有害事象は、3群ともに貧血と好中球減少症であった。本試験中に PEG2b 1.5/R 群で5例、PEG2b 1.0/R 群で1例、PEG2a/R 群で6例の計12例が死亡した。これらのうち、試験薬との関連性が考えられた症例は2例で、うつ病・自殺既遂1例 (PEG2b 1.5/R 群)、心筋梗塞1例 (PEG2a/R 群) であった。

機構は、承認されているペグインターフェロン アルファ-2b の用法用量について、有効性及び安全性の面から現時点で新たな対応が必要な特段の問題はなく、提出された資料で承認条件の内容を満たしたものと判断した。

機構は、以上の使用成績調査及び製造販売後臨床試験の成績、自発報告を含めた安全性情報並びに海外での成績等を踏まえ、いずれの承認条件も満たしたものと判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上