

再審査報告書

平成 29 年 12 月 6 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ペガシス皮下注 45 μ g、②ペガシス皮下注 90 μ g、③ペガシス皮下注 180 μ g
有効成分名	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
申請者名	中外製薬株式会社
承認の 効能・効果	<p>②③</p> <ol style="list-style-type: none"> C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <ol style="list-style-type: none"> セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者 インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 <p>①②</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>①②③</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善</u>
承認の 用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <ol style="list-style-type: none"> セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者 インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 <p>使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回 180 μg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回 90 μg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 <u>B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> 使用にあたっては、<u>HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。</u> <u>通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回 90 μg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1回の投与量を 180 μg とすることができる。</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。
承認年月日	<p>① 平成 25 年 9 月 20 日</p> <p>②③ 平成 15 年 10 月 16 日、平成 19 年 1 月 26 日 (リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の効能・効果の追加)、平成 23 年 7 月 1 日 (リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の効能・効果の追加)、平成 23 年 9 月 26 日 (B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善の効能・効果、用法・用量を追加)</p>
再審査期間	① <u>②③の残余期間 (平成 27 年 9 月 25 日まで)、</u> ②③ 4 年

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

特定使用成績調査は、ペガシス皮下注 45 μ g、同皮下注 90 μ g 及び同皮下注 180 μ g (以下、「本剤」) について、使用実態下における副作用の発現状況、治療効果及び安全性・有効性に影響を与える要因の把握を目的に、HBe 抗原陽性又は HBe 抗原陰性で「B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」のため本剤の投与を受ける患者を対象として (目標症例数 400 例)、平成 23 年 11 月から平成 27 年 3 月までの 3 年 4 カ月間に中央登録方式にて実施され、国内 197 施設から 555 例の症例が収集された。

なお、使用成績調査、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 555 例から、計 19 例 (登録違反 13 例、契約違反 3 例、有害事象の発現が不明なもの 3 例) を除外した 536 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」) は 47.8% (256/536 例) 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 100% (225/225 例) ほど高く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は、「臨床検査」28.9% (155/536 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」12.3% (66/536 例)、「皮膚および皮下組織障害」9.3% (50/536 例) で、発現した主な副作用は、好中球数減少 13.6% (73/536 例)、血小板数減少 12.1% (65/536 例)、発熱 9.5% (51/536 例)、白血球数減少 9.3% (50/536 例) であった。なお、安全性解析対象除外症例 19 例において、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 (各 3 例 3 件)、発熱 (2 例 2 件)、貧血、頭痛、潰瘍性大腸炎、肝炎、乾皮症、関節痛、ヘモグロビン減少 (各 1 例 1 件) の副作用が認められ、このうち肝炎は重篤であったが、本剤休薬により転帰は軽快であった。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子に関しては、B 型慢性肝炎において HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者とでは病態が異なるため、以下、それぞれに分けて検討された。

2-1-1 HBe 抗原陽性患者

安全性に影響を及ぼす背景因子について、HBe 抗原陽性患者 299 例の患者背景別に副作用発現率が検討され、体重、年齢、性別、肝機能障害、投与前 HBs 抗原、投与前好中球数において差が認められた。このうち体重は、「体重 50 kg 未満」77.8% (28/36 例) で副作用発現率が高い傾向があったが («体重 50 kg 以上」50.2% (104/207 例))、体重と性別が交絡し「女性」で副作用発現率が高いことがその要因と考えられた («体重 50 kg 未満」のうち男女別の副作用発現率: 男性 40.0% (2/5 例)、女性 83.9% (26/31 例))。性別では「女性」66.3% (61/92 例) が「男性」44.4% (92/207 例) より、肝機能障害では「無」54.1% (140/259 例) が「有」32.5% (13/40 例) より、投与前 HBs 抗原では「1,000 IU/mL 以下」57.6% (19/33 例) が「1,000 IU/mL 超」35.2% (32/91 例) より、それぞれ高い傾向にあったが、差が認められた要因を特定できなかった。また、年齢では「20 歳未満」100% (4/4 例) が「20 歳以上」50.5% (149/295 例) より、投与前好中球数では「1,500/ μ L 以上」54.5% (126/231 例) が「1,500/ μ L 未満」26.7% (4/15 例) より、それぞれ高い傾向にあったが、一方の区分の症例数が少なかったため要因の検討は困難と判断した。その他の背景因子についても検討したが一定の傾向は認められず、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

2-1-2 HBe 抗原陰性患者

安全性に影響を及ぼす背景因子について、HBe 抗原陰性患者 188 例の患者背景別に副作用発現率が検討され、性別、体重、B 型慢性活動性肝炎治療歴、診療区分において差が認められた。性別では「女性」56.4% (31/55 例) が「男性」40.6% (54/133 例) より、体重では「50kg 未満」68.8% (11/16 例) が「50kg 以上」42.8% (62/145 例) より、B 型慢性活動性肝炎治療歴では「無」54.2% (39/72 例) が「有」39.1% (45/113 例) より、それぞれ高い傾向が認められた。これは、性別と診療区分、体重と診療区分及び B 型慢性活動性肝炎治療歴と診療区分がそれぞれ交絡しており、「入院↔外来」の診療区分で副作用発現率が高いことが要因と考えられた。なお、診療区分では「入院↔外来」61.5% (32/52 例) で副作用発現率が高い傾向があったが（「入院」100% (2/2 例)、「外来」38.1% (51/134 例)）、その要因を特定することはできなかった。その他の背景因子についても検討したが一定の傾向は認められず、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「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。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 50 例（他のインターフェロン剤を併用したもの 1 例、投与前の HBe 抗原陽性患者が不明のもの 49 例）を除いた 486 例が解析対象とされた。B 型慢性肝炎において、HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者とでは病態が異なるため、以下、それぞれに分けて検討された。

有効性は、投与終了後 24 週時におけるウイルス学的効果及び生化学的効果により評価された。ウイルス学的効果は、HBe 抗原陽性患者では「HBe セロコンバージョン率（HBe 抗原の消失かつ抗 HBe 抗体の発現）」及び「HBV-DNA 量 5.0 log copies/mL 未満の達成率」が、HBe 抗原陰性患者では「HBV-DNA 量 4.3 又は 4.0 log copies/mL 未満の達成率」によりそれぞれ評価された。生化学的効果は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）値 40 及び 30 IU/L 以下の達成率」により評価された。また、HBe 抗原陽性患者についてはウイルス学的効果と生化学的効果を複合した評価も行われた。なお、本剤投与終了後から投与終了後 24 週時点までに他のインターフェロン製剤又は核酸アナログ製剤が使用された患者は、投与終了後 24 週時の評価は「未達成」として扱われた。

2-2-1 HBe 抗原陽性患者

ウイルス学的効果：

有効性解析対象患者 299 例のうち、HBe セロコンバージョン率を評価可能な症例における有効率は、投与終了時で 20.0% (48/240 例)、投与終了後 24 週時で 25.1% (54/215 例) であった。投与前 HBV-DNA 量が 5.7 log copies/mL 以上かつ投与前 ALT 値が 40 IU/L 以上の HBe 抗原陽性患者における投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン率は 28.8% (42/146 例) であった。なお、国内臨床試験 (JV20015) における投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン率は、本剤 180 µg48 週投与群（以下、「PEG180/48W 群」）で 24.4% (10/41 例)、本剤 90 µg48 週投与群（以下、「PEG90/48W 群」）で 24.4% (10/41 例) であり、本調査における有効性は承認時と同様の傾向であった。

また、有効性解析対象患者 299 例のうち、HBV-DNA 量 5.0 log copies/mL 未満の達成率を評価可能な症例における有効率は、投与終了時で 54.4% (148/272 例)、投与終了後 24 週時で 27.4% (63/230

例)であった。なお、国内臨床試験 (JV20015) における投与終了後 24 週時の HBV-DNA 量 5.0 log copies/mL 未満の達成率は、PEG180/48W 群で 26.8% (11/41 例)、PEG90/48W 群で 31.7% (13/41 例) であり、本調査における有効性は承認時と同様の傾向であった。

生化学的効果：

HBe 抗原陽性患者 299 例のうち ALT 値を評価可能な症例における ALT 値 40 IU/L 以下の達成率は、投与終了時で 54.3% (151/278 例)、投与終了後 24 週時で 38.8% (92/237 例) であった。なお、国内臨床試験 (JV20015) における投与終了後 24 週時の ALT 値 40 IU/L 以下の達成率は、PEG180/48W 群で 36.6% (15/41 例)、PEG90/48W 群で 36.6% (15/41 例) であり、本調査における有効性は承認時と同様の傾向であった。

また、ALT 値 30 IU/L 以下の達成率は、投与終了時で 39.2% (109/278 例)、投与終了後 24 週時で 32.1% (76/237 例) であり、ALT 値 40 IU/L 以下の達成率と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。

複合評価：

「HBe セロコンバージョン」かつ「HBV-DNA 量 4.0 log copies/mL 未満」かつ「ALT 値 30 IU/L 以下」を複合評価(ガイドライン¹⁾基準)にて有効とした場合の有効率は、投与終了時で 8.3% (20/240 例)、投与終了後 24 週時で 13.3% (28/211 例) であった。

国内臨床試験 (JV20015) の基準値に基づき、「HBe セロコンバージョン」かつ「HBV-DNA 量 5.0 log copies/mL 未満」かつ「ALT 値 40 IU/L 以下」を、複合評価 (治験時基準) にて有効とした場合の有効率は、投与終了時で 12.9% (31/240 例)、投与終了後 24 週時で 18.0% (38/211 例) であった。なお、国内臨床試験 (JV20015) における投与終了後 24 週時の複合評価 (治験時基準) での有効率は、PEG180/48W 群で 19.5% (8/41 例)、PEG90/48W 群で 17.1% (7/41 例) であり、本調査における有効性は承認時と同様の傾向であった。

2-2-2 HBe 抗原陰性患者

ウイルス学的効果：

HBe 抗原陰性患者 187 例のうち、HBV-DNA 量 4.3 log copies/mL 未満の達成率の評価が可能な症例における有効率は、投与終了時で 95.0% (151/159 例)、投与終了後 24 週時で 42.0% (58/138 例) であった。なお、国内臨床試験 (JV20015) における投与終了後 24 週時の HBV-DNA 量 4.3 log copies/mL 未満の達成率は、PEG180/48W 群で 37.9% (11/29 例)、PEG90/48W 群で 37.5% (12/32 例) であり、本調査における有効性は承認時と同様の傾向であった。また、HBV-DNA 量 4.0 log copies/mL 未満の達成率は、投与終了時で 91.2% (145/159 例)、投与終了後 24 週時で 37.7% (52/138 例) であり、HBV-DNA 量 4.3 log copies/mL 未満の達成率と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。

生化学的効果：

ALT 値 40 IU/L 以下の達成率は、投与終了時で 66.1% (109/165 例)、投与終了後 24 週時で 65.0% (91/140 例) であった。なお、国内臨床試験 (JV20015) における投与終了後 24 週時の ALT 値 40 IU/L 以下の達成率は、PEG180/48W 群で 65.5% (19/29 例)、PEG90/48W 群で 68.8% (22/32 例) であり、本調査における有効性は承認時と同様の傾向であった。また、ALT 値 30 IU/L 以下の達成率は、投与終了時で 49.7% (82/165 例)、投与終了後 24 週時で 55.0% (77/140 例) であり、ALT 値 40 IU/L 以下の達成率と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。

¹⁾ 平成 25 年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班「平成 26 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン」

2-2-3 有効性に影響を及ぼす要因

HBe 抗原陽性患者と HBe 抗原陰性患者について、それぞれ有効性（ウイルス学的効果）に影響を及ぼす要因が検討された。

2-2-3-1 HBe 抗原陽性患者

投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン率：

投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン率の評価が可能な症例 215 例において患者背景項目別の有効性を検討した結果、組織診断名（新犬山分類 A 因子）、肝機能障害、核酸アナログ製剤併用の有無、核酸アナログ製剤の併用期間、併用薬の有無、投与前 HBe 抗体、投与前アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）値、投与前 α フェトプロテイン（以下、「AFP」）値で差が認められた。

組織診断名（新犬山分類）A 因子では、「A2~3」32.1%（18/56 例）が「A0~1」16.1%（9/56 例）より高い傾向が認められたが、組織診断名（新犬山分類）A 因子と肝機能障害の有無、核酸アナログ製剤併用の有無及び併用薬の有無が交絡しており、肝機能障害「有」66.7%（8/12 例）、核酸アナログ製剤併用「無」34.8%（16/46 例）及び併用薬の有無「無」33.3%（9/27 例）で HBe セロコンバージョン率が高いことが要因と考えられた。

肝機能障害では、「有」52.2%（12/23 例）が「無」21.9%（42/192 例）より高い傾向が認められたが、「有」においてはほぼ全例で投与前 ALT 値が 150IU/L 以上の高値となっており、治療効果がよいとされる投与前 ALT 値高値の患者がほとんどであることがその要因と考えられた。

核酸アナログ製剤併用の有無では「無」30.2%（48/159 例）が「有」10.7%（6/56 例）より、核酸アナログ製剤の併用期間では「併用無」30.2%（48/159 例）が「0 週~12 週以下」9.1%（2/22 例）と「12 週超」11.8%（4/34 例）より、それぞれ高い傾向が認められた。これは、本剤投与終了後から投与終了後 24 週時点の間に他のインターフェロン製剤又は核酸アナログ製剤を投与した症例をすべて HBe セロコンバージョン未達成例として扱ったことによるものと考えられた。

併用薬の有無では「無」34.4%（32/93 例）が「有」18.0%（22/122 例）より高い傾向が認められた。これは、核酸アナログ製剤併用「有」の全例が、併用薬「有」であることによるものと考えられた。

投与前 HBe 抗体では「陽性」47.4%（9/19 例）が「陰性」23.3%（42/180 例）より高い傾向が認められた。これは、投与前 HBe 抗体と核酸アナログ製剤併用の有無、核酸アナログ製剤の併用期間及び併用薬の有無が交絡しており、核酸アナログ製剤併用「無」、核酸アナログ製剤の併用期間「併用無」及び併用薬の有無「無」で HBe セロコンバージョン率が高いことが要因と考えられた。

投与前 AST 値では「45 IU/L 超」31.9%（38/119 例）が「45 IU/L 以下」17.0%（16/94 例）より高い傾向が認められた。これは、投与前 AST 値と肝機能障害の有無、核酸アナログ製剤併用の有無及び核酸アナログ製剤の併用期間が交絡しており、肝機能障害「有」、核酸アナログ製剤併用「無」及び核酸アナログ製剤の併用期間「併用無」で HBe セロコンバージョン率が高いことが要因と考えられた。

なお、投与前 AFP 値では「10ng/mL 超」40.0%（14/35 例）が「10ng/mL 以下」17.8%（18/101 例）より高い傾向が認められたものの、交絡因子と考えられる背景項目は認められず、その要因を特定することはできなかった。

投与終了後 24 週時の HBV-DNA 量 4.0 log copies/mL 未満の達成率：

投与終了後 24 週時の HBV-DNA 量 4.0 log copies/mL 未満の達成率の評価が可能な 230 例において患者背景別の有効性を検討した結果、肥満指数（以下、「BMI」）、肝機能障害、核酸アナログ製

剤併用の有無、併用薬の有無、投与前 HBe 抗体、投与前 AST 値、投与前 ALT 値、投与前 AFP 値で差が認められた。

BMI では「25kg/m³ 未満」22.2% (34/153 例) が「25kg/m³ 以上」6.1% (2/33 例) より高い傾向が認められたものの、交絡因子と考えられる背景項目は認められず、その要因を特定することはできなかった。

肝機能障害では「有」40.7% (11/27 例) が「無」18.2% (37/203 例) より、投与前 AST 値では「45 IU/L 超」30.0% (39/130 例) が「45 IU/L 以下」9.2% (9/98 例) より、投与前 ALT 値では「40 IU/L 以上」25.0% (42/168 例) が「40 IU/L 未満」10.0% (6/60 例) より、それぞれ 4.0 log copies/mL 未満の達成率が高く、B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.1 版)²⁾ の記載より投与前 ALT 値が高値であることがその要因と考えられた。

核酸アナログ製剤併用の有無では「無」24.3% (42/173 例) が「有」10.5% (6/57 例) より高い傾向が認められた。これは、核酸アナログ製剤併用の有無と BMI、投与前 AST 値及び投与前 ALT 値が交絡しており、BMI「25 kg/m² 未満」、投与前 AST 値「45 IU/L 超」及び投与前 ALT 値「40 IU/L 以上」での達成率が高いことが要因と考えられた。

併用薬の有無では「無」30.3% (30/99 例) が「有」13.7% (18/131 例) より達成率が高い傾向が認められた。これは、核酸アナログ製剤併用「有」の症例全例が併用薬「有」であるためと考えられた。

投与前 HBe 抗体では「陽性」43.5% (10/23 例) が「陰性」18.3% (35/191 例) より達成率が高い傾向が認められた。これは、HBe セロコンバージョンによる肝炎の鎮静化に伴う HBV-DNA 量の低下が要因と考えられた。

投与前 AFP 値では「10 ng/mL 超」34.3% (12/35 例) が「10 ng/mL 以下」15.3% (17/111 例) より達成率が高い傾向が認められた。これは、投与前 AFP 値と投与前 HBe 抗体、投与前 AST 値及び投与前 ALT 値が交絡しており、投与前 HBe 抗体「陽性」、投与前 AST 値「45 IU/L 超」及び投与前 ALT 値「40 IU/L 以上」での達成率が高いことが要因と考えられた。

2-2-3-2 HBe 抗原陰性患者

HBe 抗原陰性患者 187 例のうち、投与前終了後 24 週時の HBV-DNA 量 4.0 log copies/mL 未満の達成率の評価が可能な 138 例について患者背景別の有効性を検討した結果、高血圧の既往又は合併、核酸アナログ製剤の併用期間、核酸アナログ製剤からの切替え、投与前 HBe 抗体、投与前 HBs 抗原 (CLIA 法) で差が認められた。

高血圧の既往又は合併では「無」40.5% (51/126 例) が「有」9.1% (1/11 例) より高い傾向が認められたものの、「有」の症例数が少なかったため要因の検討は困難と判断した。

核酸アナログ製剤の併用期間では「0 週超 12 週以下」58.3% (14/24 例) が「併用無」37.8% (34/90 例) 及び「12 週超」16.7% (4/24 例) より高い傾向が認められた。これは、核酸アナログ製剤の併用期間と投与前 HBs 抗原 (CLIA 法) が交絡しており、投与前 HBs 抗原 (CLIA 法)「1000 IU/mL 以下」及び「80 IU/mL 未満」で達成率が高いことが要因と考えられた。

核酸アナログ製剤からの切替えでは「有」75.0% (15/20 例) が「無」34.0% (17/50 例) より高い傾向が認められたものの、交絡因子と考えられる背景項目は認められず、その要因を特定することはできなかった。

²⁾ 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会「B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.1 版)」

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、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性について検討が行われた。なお、有効性については、いずれのグループも症例数の偏りが大きかったため、検討は困難であった。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例中の小児は2例であった。副作用発現率は小児100%（2/2例）、小児以外47.6%（254/534例）であった。小児は2例と少数であることから、特定の傾向を検討することは困難であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例中の高齢者は16例であった。副作用発現率は高齢者37.5%（6/16例）、非高齢者48.1%（250/520例）であり、高齢者において副作用発現率が高くなるような傾向は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例中の妊産婦は5例であった。副作用発現率は妊産婦40.0%（2/5例）、非妊産婦61.5%（91/148例）であり、妊産婦において副作用発現率が高くなるような傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例中の腎機能障害を有する患者は7例であった。副作用発現率は腎機能障害を有する患者71.4%（5/7例）、腎機能障害を有しない患者47.3%（250/528例）であり、腎機能障害を有する患者でやや高かったものの、症例数が少ないことから特定の傾向は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例中の肝機能障害を有する患者は55例であった。副作用発現率は肝機能障害を有する患者で30.9%（17/55例）、肝機能障害を有しない患者で49.6%（238/480例）と差が認められたが、肝機能障害を有する患者において副作用発現率が高くなるような傾向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、特別な背景を有する患者（妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された、今回の再審査対象である適応（B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善）についての副作用は、使用成績調査5例29件、特定使用成績調査268例660件、自発報告186例264件の計459例953件であった。感染症症例の報告はなかった。

再審査期間中に収集された重篤な副作用は、71例94件で、転帰は、回復が28例32件、軽快が15例18件、未回復が9例16件、死亡が1例1件、不明が23例27件であった。情報源別の内訳は、他剤の使用成績調査4例5件、本剤の特定使用成績調査31例40件、自発報告36例49件であった。主な重篤な副作用は、好中球減少10件、貧血7件、ALT増加、ヘモグロビン減少及び肝機能異常各6件、うつ病及び間質性肺疾患各4件、肝障害3件、意識消失及び心房細動各2件であった。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用の発現傾向について、承認時の試験と特段の差異は認められなかった。

副作用により死亡に至った事象は1例1件であった。死亡症例は脳新生物の合併症があり、意識障害に伴い軽微な誤嚥性肺炎を繰り返し、死亡前日には嘔吐後に呼吸不全となった。本剤投与

中止後から約3カ月経過しており、本剤の直接的な影響は少ないと考えられることから、特段の対応は不要と考えられた。

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は9例11件であった。その内訳は、肝癌、肝性脳症、胸水、誤嚥性肺炎、呼吸不全、肝不全、多発性筋炎、横紋筋融解症、月経過多、腫脹、障害者各1件であり、これらは、詳細情報が不足しているため本剤との因果関係を評価することができないものも含まれるが、原疾患や合併症による影響又は先行する有害事象を契機に発症したものと考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する情報も得られていないため、特段の対応は不要と考えられた。

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。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤によるB型慢性肝炎の適応は、平成16年10月に台湾で初めて承認され、平成29年11月現在、米国及びEU等130カ国以上で承認・市販されている。安全性に関して、再審査期間中に講じた国内における重大な措置はなかった。再審査期間中に機構に報告した海外からの安全性に関する措置報告は8報であった。内訳は、企業中核データシート（以下、「CDS」）及び海外添付文書の記載変更に関するもの6報、海外規制当局の情報提供に関するもの1報、製品の回収等に関するもの1報であった。なお、有効性に関する措置報告はなかった。

小児を対象とした臨床試験結果に基づく「小児患者における成長への影響」及び「精神障害」に関する内容の海外添付文書等への追記に関する2報については、平成25年11月に使用上の注意の「小児等への投与」の項に「小児患者における成長への影響」を追加記載し、「精神障害」は、既に添付文書に記載済みであり、注意喚起を行っていることから、特段の対応は不要と判断した。

テラプレビル、ペグインターフェロンアルファ、リバビリンの併用療法における重篤な皮膚障害に関し、米国、カナダ、ドイツ、フランス及び英国において情報提供が行われた措置1報については、テラプレビル、ペガシス及びコペガスの併用療法が国内では未承認であること、本剤及びコペガスの添付文書に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、多形紅斑」を記載し、注意喚起を行っていることから、現時点で特段の対応は不要と判断した。

企業中核データシート（以下、「CDS」）への副作用「舌色素沈着」の追記に関する2報については、平成27年3月に使用上の注意の「副作用」の項に追記した。また、小児の成長抑制に関する長期フォローアップの結果、ペガシスによる治療は小児の長期的な成長抑制には関与していないことが示唆されたことがCDSに反映された措置に関しては、国内添付文書にて既に小児の成長抑制に対する注意喚起を行っており、特段の対応は不要と判断した。

欧州添付文書への薬物乱用患者に対する注意喚起の追記に関する1報については、ロシュ社にて集積データを用いて薬物乱用患者への投与に関する検討を行った結果、CDSの改訂が必要との結論には至っておらず、国内では現時点で特段の対応は不要と判断した。

欧州添付文書への肺動脈高血圧症の追記に関する1報については、ロシュ社において集積検討を実施しているが、本剤と肺動脈高血圧症との関連性が積極的に疑われるものではないと結論づ

けられており、CDS の改訂には至っていないことから、国内においても現時点で特段の対応は不要と考える。

エジプトでの異物混入による Pegferon180 µg/mL バイアルの回収に関する 1 報については、当該バッチは日本国内に流通していないことから対応不要と判断した。

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。

6. 研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した安全性に関する研究報告は 3 報であった。有効性に関する研究報告はなかった。

1 報は、英国医薬品医療製品規制庁 (MHRA) の査察での指摘 (市販後の非介入プログラムからの情報収集不足、市販後自発報告の重篤性に関する社内評価の不備、データベースの抽出条件フラグの入力不備等) に対応した安全性評価レポートである。これらの不備等について、データベースの新規入力及び修正を行い再評価した結果、本剤の安全性プロファイルに変更はないと結論づけられている。

また、他の 2 報は「小児患者における成長への影響」についての報告であるが、いずれも薬剤との因果関係は否定できず、CDS や米国添付文書にも追記されたことから、平成 25 年 11 月に使用上の注意の「7.小児等への投与」の項に成長への影響について追記した。なお、インターフェロンアルファによる成長抑制については従来型を含めた他のインターフェロン製剤でもすでに知られている。その他、再審査期間中に安全性に関する研究報告に基づく添付文書等の改訂は行わなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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 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