

再審査報告書

平成 29 年 11 月 24 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用* ペグイントロン皮下注用 100 μ g/0.5mL 用* ペグイントロン皮下注用 150 μ 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 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. 悪性黒色腫における術後補助療法
承 認 の 用法・用量**	[C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変] 1. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 回 1.5 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 回 1.0 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 [悪性黒色腫] 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、8 週目までは 1 回 6 μ g/kg を週 1 回、9 週目以降は 1 回 3 μ g/kg を週 1 回、皮下投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
承 認 年 月 日	① 平成 16 年 10 月 22 日**、② 平成 17 年 12 月 22 日、 ③ 平成 23 年 12 月 22 日（C 型代償性肝硬変の効能追加） ④ 平成 27 年 5 月 26 日（悪性黒色腫における術後補助療法の効能追加）
再 審 査 期 間	① 8 年、② ①の残余期間（平成 24 年 10 月 21 日まで）③ 4 年、④ 10 年
備 考	* ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用及び同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にシエリング・ブラウ株式会社から 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 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

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	1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の患者 (2) セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない患者 4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善																																																									
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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。 ・インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合 <table><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><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></table> ・ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合 (1) C 型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者 <table><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><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></table> (2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者 <table><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><tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え 80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr></table>	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	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	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	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	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	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg
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																																																							
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																							
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																							
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																							
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																																																							
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																							
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																							
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																							
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																																																							
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																																							
60 kg を超え 80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																							
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																																							
承 認 年 月 日	① 平成 16 年 10 月 22 日、② 平成 17 年 12 月 22 日、③ 平成 21 年 10 月 16 日、④ 平成 23 年 12 月 22 日 (C 型代償性肝硬変の効能追加)、⑤ 平成 27 年 7 月 29 日、⑥ 平成 28 年 9 月 28 日、⑦ 平成 29 年 3 月 24 日																																																									
再 審 査 期 間	① 8 年、② ①の残余期間 (平成 24 年 10 月 21 日まで)、③ 4 年、④ 4 年、⑤ 併用するソバルディ錠 400mg の残余期間 (平成 35 年 3 月 25 日まで)、⑥ 併用するヴィキラックス配合錠の残余期間 (平成 35 年 9 月 27 日まで)、⑦ 併用するソバルディ錠 400mg の残余期間 (平成 35 年 3 月 25 日まで)																																																									
備 考	* 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。																																																									

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、ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同皮下注用 100 μ g/0.5mL 用及び同皮下注用 150 μ g/0.5mL 用（以下、「ペグイントロン」）とレベトールカプセル 200mg（以下、「レベトール」）との併用（以下、「本併用療法」）について、C 型代償性肝硬変に対する本併用療法の安全性及び有効性の検討を目的に、目標症例数を 500 例とし、平成 24 年 2 月から平成 27 年 12 月までの 3 年 10 カ月間に中央登録方式にて実施され、国内 117 施設から 321 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 321 例から、計 10 例（登録違反 7 例等）を除外した 311 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 86.2%（268/311 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副作用発現率 100%（102/102 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」67.2%（209/311 例）、「血液およびリンパ系障害」31.5%（98/311 例）、「皮膚および皮下組織障害」28.3%（88/311 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」24.4%（76/311 例）、「代謝および栄養障害」13.2%（41/311 例）、「精神障害」12.9%（40/311 例）、「胃腸障害」11.3%（35/311 例）、「神経系障害」8.0%（25/311 例）、「肝胆道系障害」5.5%（17/311 例）で、発現した主な副作用は、血小板数減少 43.4%（135/311 例）、好中球数減少、白血球数減少各 30.2%（94/311 例）、貧血、ヘモグロビン減少各 28.0%（87/311 例）、赤血球数減少 18.0%（56/311 例）、発熱 16.7%（52/311 例）、ヘマトクリット減少 14.2%（44/311 例）、そう痒症 11.9%（37/311 例）、発疹 10.6%（33/311 例）であり、承認時までの試験と同様に好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少等血球系の事象が多い傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 10 例において、7 例 42 件の副作用が認められた。うち、重篤な副作用は 2 例 5 件（貧血、播種性血管内凝固、肝性脳症、腹水、腎炎各 1 件）であったが、承認時までの試験での副作用と異なる特徴は認められなかった。

本調査において認められた、使用上の注意から予測できない副作用は、血中甲状腺刺激ホルモン増加 7 件、不安障害 4 件、死亡 2 件、眼内炎、肝細胞癌、播種性血管内凝固、腎性貧血、慢性甲状腺炎、低カリウム血症、高アルカリホスファターゼ血症、高アミラーゼ血症、神経症、肝性脳症、眼乾燥（ペグイントロンのみ）、高眼圧症、回転性めまい、動悸、洞結節機能不全、吐血、門脈圧亢進症、炎症後色素沈着変化、血中尿素減少、プロトロンビン量減少、プロトロンビン時間延長、ヘマトクリット異常、抗インターフェロン抗体陽性、挫傷、外傷性頭蓋内出血各 1 件であった。転帰は、回復 15 件、軽快 12 件、未回復 5 件、死亡 2 件、不明・未記載 5 件であった。転帰死亡の 2 件は、いずれも死亡に至った詳細が不明の症例であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、患者背景別及び治療因子別の副作用発現率が検討され、「入院・外来」、「肝機能低下の患者」、「合併症の有無」、「併用薬の有無」、「レベトール総投与量」、「投与前ヘモグロビン濃度」において差が認められた。このうち「レベトール総投与量」は、総投与量が多い区分で副作用発現率が低い傾向を示していた。「合併症の有無」では、「有」90.3%

(177/196 例) が「無」 79.0% (90/114 例) より高い傾向が認められた。合併症を有する患者について、さらに合併症を器官別大分類別にしてそれぞれの合併症区分毎に副作用発現率を検討したが、合併症の有無で副作用発現率に差が認められたものはなかった。以上のことから、「合併症の有無」で差が見られた要因は特定できなかったものの、安全性上特段の問題は認められていないものと考えた。「併用薬の有無」では、「有」 91.5% (237/259 例) が「無」 59.6% (31/52 例) より高い傾向が認められたため、併用薬の薬効別で精査したところ、「解熱鎮痛消炎剤」(副作用発現率：併用有 93.9% (124/132 例)、無 80.5% (144/179 例))、「消化性潰瘍用剤」(同：併用有 91.9% (147/160 例)、無 80.1% (121/151 例))、「鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤」(同：併用有 98.5% (67/68 例)、無 82.7% (201/243 例)) 及び「その他のアレルギー用薬」(同：併用有 97.1% (67/69 例)、無 83.1% (201/242 例)) において差が認められたが、その要因については特定できなかった。本調査で重点的に安全性を検討している肝機能低下の患者 (Child-Pugh 分類が Grade B、C) において副作用発現率が 100.0% (27/27 例) であり、それに該当しない患者の 85.6% (232/271 例) との間に差が認められたものの、血液学的検査値が低値の患者 (ヘモグロビン濃度 12 g/dL 未満 (副作用発現率：93.9% (46/49 例)、ヘモグロビン濃度 12g/dL 以上では 84.9% (219/258 例))、好中球数 1,500 /mm³ 未満 (同 83.9% (47/56 例)、好中球数 1,500 /mm³ 以上では 87.4% (202/231 例))、血小板数 70,000 /mm³ 未満 (同 88.2% (45/51 例)、血小板数 70,000 /mm³ 以上では 85.9% (219/255 例)) では差は認められなかった。

単変量解析で副作用発現との関連性が疑われた因子を説明変数、副作用有無を結果変数としたロジスティック回帰分析を実施したところ、「入院・外来」及び「投与前ヘモグロビン濃度」が安全性に影響を与える要因として推定された。

入院・外来別の副作用発現率は、入院患者で 90.2% (194/215 例)、外来患者で 76.6% (72/94 例) であった。入院に関しては、ペグイントロンの添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」で、「投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満、好中球数 2,000 /mm³ 未満あるいは血小板数 120,000 /mm³ 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」としている。入院患者は、この条件に合致する又は医師により総合的に入院管理が必要と判断された患者で、減量等を要するような副作用発現リスクを有する患者集団であったことが考えられる。加えて、入院加療中に有害事象を確認しやすい状況であったことも、入院患者で副作用発現率が高くなった要因である可能性が考えられた。

投与前ヘモグロビン濃度別の副作用発現率は、投与前ヘモグロビン濃度 14 g/dL 未満の患者で 89.6% (180/201 例)、14 g/dL 以上の患者で 80.2% (85/106 例) であった。「投与開始前のヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満」の患者は添付文書の慎重投与の項に記載されており、副作用発現のリスクが予測される患者集団であった。

以上より、「入院・外来」及び「投与前ヘモグロビン濃度」が安全性に影響を及ぼす因子と考えられたが、既に「使用上の注意」等にて注意喚起を行っているため、新たな安全性の問題はないと考える。

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 25 例（投与前日 HCV RNA が陽性であったと判断できないか、あるいは、併用療法終了時及び終了後 24 週時ともにウイルス血症改善度が評価不能であったもの）を除いた 286 例が解析対象とされた。

評価時点で HCV RNA 持続陰性化（以下、「SVR」）が認められた患者を「有効」例として算出した有効率をウイルス血症改善度として評価が行われた。本併用療法終了後 24 週のウイルス血症改善度は、26.2%（75/286 例、95%両側信頼区間 21.1～31.3%）であった。本併用療法終了時のウイルス血症改善度は、31.8%（91/286 例、95%両側信頼区間 26.4～37.2%）であり、本併用療法終了時に HCV RNA が陰性であった症例 91 例のうち、本併用療法終了後 24 週目で再燃が認められた症例は 8 例で、再燃率は 8.8%であった。患者背景、臨床試験と調査手法等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験における有効性の評価は 40.2%であり、本調査でのウイルス血症改善度は低い傾向がみられたが、これは本調査で「判定不能」の割合が 51.4%（承認時の試験では 20.6%）と高かったことが影響していると考えられた。

本併用療法終了後 24 週におけるウイルス血症改善度に影響を与える要因については、患者背景別及び治療因子別のウイルス血症改善度を検討した結果、「Child-Pugh 分類」、「肝機能低下の患者」、「HCV サブタイプ（セログループ）」、「インターフェロン製剤の前治療歴」、「併用療法期間」、「ペグイントロン中止の有無」、「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量」、「レベトール中止の有無」、「レベトール減量の有無」及び「投与前 HCV RNA 定量」に差が認められた。ウイルス血症改善度が高くなる因子を説明変数とし、有効/無効（判定不能を含む）を結果変数としたロジスティック回帰分析を実施したところ、「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量」及び「投与前 HCV RNA 定量」がウイルス血症改善度に影響を与える要因として推定された。さらに、これらの要因について区分別に検討したところ、以下のように「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量が 10.0 mg/kg 以上 13.3 mg/kg 以下」及び「投与前 HCV RNA 定量が 1.2 Log IU/mL 以上 5.0 Log IU/mL 未満」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。

「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量が 10.00 mg/kg 以上 13.33 mg/kg 以下」かつ「投与前 HCV RNA 定量が 1.2 Log IU/mL 以上 5.0 Log IU/mL 未満」の患者のウイルス血症改善度が 70.0%と高く、次いで「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量が 10.00 mg/kg 未満」かつ「投与前 HCV RNA 定量が 1.2 Log IU/mL 以上 5.0 Log IU/mL 未満」が 50.0%であった。なお、「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量が 13.33 mg/kg 超」かつ「投与前 HCV RNA 定量が 1.2 Log IU/mL 以上 5.0 Log IU/mL 未満」でウイルス血症改善度が 100%と最も高い値を示したものの、例数が 1 例のみであったので傾向は明らかではない。一方、「レベトール体重当たりの初回 1 日投与量が 10.00 mg/kg 未満」かつ「投与前 HCV RNA 定量が 5.0 Log IU/mL 以上」の患者は 15.2%とウイルス血症改善度が最も低かったが、これは患者の病状等によりレベトールの投与量を制限せざるを得ないなどの要因によるものと考えられる。

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（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）及び妊産婦は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として126例、有効性解析対象症例として118例が収集された。高齢者（65歳以上）における副作用発現率は87.3%（110/126例）であり、主な副作用は血小板数減少53件、ヘモグロビン減少42件、好中球数減少41件、白血球数減少40件、貧血37件、赤血球数減少29件、ヘマトクリット減少23件であった。非高齢者（65歳未満）と比較して副作用発現率に差は認められず、副作用の種類及び各転帰の割合にも大きな違いは認められなかった。また、重篤な副作用においても、高齢者（65歳以上）の副作用発現率は14.3%（18/126例）であり、非高齢者（65歳未満）の13.0%（24/185例）と比較して差は認められなかった。本併用療法終了後24週時のウイルス血症改善度は、高齢者（65歳以上）で25.4%（30/118例）、非高齢者（65歳未満）で26.8%（45/168例）であり、差はみられなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として7例、有効性解析対象症例として5例が収集された。腎機能障害を有する患者は7例であり、副作用発現率は100%（7/7例、16件）であった。内訳は、貧血5件、ヘモグロビン減少、血小板数減少各2件、網膜症、口内炎、肝機能異常、発疹、倦怠感、発熱、白血球数減少各1件であった。このうち重篤な副作用は貧血1件であった。当該事象は、本併用療法開始前より腎硬化症、高血圧、ネフローゼ症候群を合併し、ヘモグロビン濃度が12.5～13 g/dLと低値の患者での発現であり、本併用療法中止後に軽快した。担当医により原疾患も要因であると報告されており、腎機能障害等の患者の基礎疾患が重篤となった原因と考えられる。その他の副作用はいずれも非重篤で、転帰が未回復の網膜症1件を除き、すべて回復又は軽快した。腎機能障害のない患者の副作用発現率85.8%（259/302例）と比較して、やや高い傾向にあったものの、特異的な副作用は認められず、副作用の多くが回復又は軽快していることから、腎機能障害を有する患者の安全性について特段の問題は認められなかったと考える。本併用療法終了後24週時のウイルス血症改善度は、腎機能障害を有する患者で40.0%（2/5例）、腎機能障害のない患者で26.2%（73/279例）であり、差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として、Child-Pugh分類がGrade Bの患者は26例、Grade Cの患者は1例であり、肝機能低下に該当する患者は計27例であった。有効性解析対象症例として、肝機能低下に該当する患者は26例が収集された。肝機能低下を有する患者における副作用発現率は100%（27/27例）であり、主な副作用は血小板数減少14件、ヘモグロビン減少9件、好中球数減少、白血球数減少各8件、そう痒症、発熱各7件、貧血6件、発疹、倦怠感各5件であった。肝機能低下を有する患者の副作用発現率は100%（27/27例）で、肝機能低下を有しない患者の85.6%（232/271例）との間で差が認められた。副作用別では、そう痒症、倦怠感、単球数増加に差が認められた。そう痒等の皮膚症状や倦怠感は肝機能の悪化に伴う症状として知られており、肝機能低下に該当する患者では、非該当の患者より頻度が高くなったことが考えられる。単球数増加については、肝機能低下を有する患者で2件の報告があったが、報告数が少ないことから一定の傾向を見いだすことが困難であるとする。肝機能低下を有する患者では副作用発現率はやや高いものの、特異的な事象は認められず、事象の多くは回復又は軽快していること

から、肝機能低下を有する患者の安全性について特段の問題は認められなかったと考える。本併用療法終了後 24 週時のウイルス血症改善度において、肝機能低下を有する患者 3.9% (1/26 例)、肝機能低下を有しない患者 28.8% (72/250 例) と差が認められたが、ロジスティック回帰分析の結果によると、肝機能低下を有することがウイルス血症改善度に影響を及ぼすとは推察されなかった（「2-2 有効性」参照）。

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、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

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査 44 例 73 件¹⁾、自発報告 5 例 6 件の計 49 例 79 件であった。

器官別大分類でみると、血小板数減少等の「臨床検査」が 11 例 14 件と最も多く、次いで、貧血等の「血液およびリンパ系障害」が 12 例 13 件、肝性脳症等の「神経系障害」が 7 例 7 件であった。このうち使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 13 例 17 件で、死亡に至った副作用は 4 例 5 件（敗血症、急性腎不全、腎炎各 1 件及び死亡 2 件）であった。死亡例のうち「敗血症」、「急性腎不全」は使用上の注意の「重大な副作用」に記載されているが、いずれも致命的転帰については記載されていない。しかし、現行添付文書の「重大な副作用」に記載され、重大な経過を辿る可能性について注意喚起が行われていることから、現時点で対応は不要と考える。「腎炎」1 例は、肝細胞癌の術後に本併用療法を行い SVR となった後、再燃しプロテアーゼ阻害薬を含む 3 剤併用療法が実施されて SVR が得られたが、その後抗好中球細胞質抗体関連腎症にて死亡した。「死亡」2 例についてはいずれも死因は不明とされている。「腎炎」及び「死亡」の 3 例はいずれも本併用療法と死亡との関連性を明確にできなかったことから、現時点で対応は不要と考える。

使用上の注意から予測できない副作用の「肝性脳症」、「播種性血管内凝固」、「血中甲状腺刺激ホルモン増加」、「不安障害」については以下のとおりである。

「肝性脳症」2 例は、Child-Pugh 分類 C 及び B の 2 例の患者それぞれに発現している。2 例とも原疾患の関連も考えられると報告されており、本併用療法以外の要因がより強く疑われることから、現時点で対応は不要と考える。

「播種性血管内凝固」2 例は、肝性脳症と同一の 2 例である。2 例は共に感染が原因とは報告されず、本併用療法以外の要因として原疾患である C 型代償性肝硬変が報告されている。本併用療法と播種性血管内凝固の明確な関連性を示唆する情報がないことから、現時点で対応は不要と考える。

「血中甲状腺刺激ホルモン増加」は甲状腺機能異常に随伴している場合は既知と評価しているが、甲状腺機能異常の随伴とは報告されず検査値異常のみ報告された症例が 7 例あり、他の検査値異常や臨床症状等の詳細は不明である。現在の使用上の注意の「重大な副作用」にて自己免疫

¹⁾ 心筋梗塞 1 件はレバトールとの因果関係が否定され、ペグイントロンの副作用としてのみ報告された。

疾患の具体的な症状を、「その他の副作用」にて「甲状腺機能異常」を記載していることから、検査値異常の注意喚起がなされていると考えており、詳細な情報が得られておらず本併用療法との関連性が明確ではないことなどを勘案すると、現時点で対応は不要と考える。

「不安障害」は非重篤な 4 例が報告された。不安障害に関する詳細が得られている症例はなく、本併用療法との関連性を判断できないと考えられる。また、使用上の注意の「重大な副作用」にて「2. 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動」の症状として「不安」について注意喚起がなされていることから、現時点で対応は不要と考える。

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、相互作用による副作用発現が疑われた報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 1 月時点で C 型代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎の効能で米国、欧州を含め 98（ペグイントロン）及び 87（レベトール）の国と地域で承認・販売されている。再審査期間中に、本邦では緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかったが、安全性に関する外国措置調査報告 1 件が報告されている。なお、有効性に関する措置報告は報告されていない。

安全性に関する外国措置調査報告 1 件は、悪性黒色腫に対するペグイントロンの投与量を、中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）30 から 50 mL/min/1.73m²）患者は 25%、重度腎機能障害（CLcr が 30 mL/min/1.73m² 未満）患者又は透析を要する慢性腎不全患者は 50%減量することが米国添付文書に追記されたものだが、本邦では平成 27 年 5 月悪性黒色腫の効能・効果が承認された際に「用法・用量に関連する使用上の注意」に追記した。

さらに、再審査期間後の平成 28 年 12 月に、レベトールの安全性に関する重大な措置 1 件が報告されている。慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染治療用の直接作用型抗ウイルス薬（DAA）が、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染患者又は HBV 感染の既往歴のある患者における HBV の再活性化に関連していることについて、豪州医療品庁（TGA）が消費者及び医療専門家に通知しているとの報告である。DAA 治療前の HBV スクリーニングの必要性、HBV 血清陽性患者のモニターと臨床ガイドラインに従った HBV 治療を含む HBV の再活性化に関して警告するため、本邦においても DAA の製品情報が改訂され、注意喚起がなされていることから、申請者は、現時点では特段の対応は不要であると考えた。

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

再審査期間中に安全性に関する報告 2 報が厚生労働省又は機構に報告された。ペグイントロンに関する報告内容は、1 型糖尿病の発現についてであるが、既に使用上の注意に記載されている

ことから、新たな対応はなされていない。他の 1 報はリバビリンについての報告で、収集された本剤投与に伴う女性患者の妊娠 683 例及び男性患者のパートナーの妊娠 1,911 例について、妊娠の転帰の内訳、先天異常や出産児への影響発現等が記載された報告が米国食品医薬品庁に提出されたものである。しかし、このデータはほとんどが自発報告であり、発現率の情報が含まれておらず、リバビリン投与を受けていない肝炎患者又はパートナーでの妊娠・出産に関する情報が不十分であることから特定の結論を導くことは困難とされており、また、本邦においては、「重要な基本的注意」にて本剤投与中及び投与終了後 6 カ月間の妊娠を避ける等の注意喚起が行われていることから、現時点においてさらなる対応は不要であると考えた。

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