

衛研発第3233号
平成15年7月24日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

- [販 売 名] ペガシス皮下注 180 μ g、ペガシス皮下注 90 μ g
- [一 般 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] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 11 月 18 日 (ペガシス皮下注 180 μ g 輸入承認申請)
平成 15 年 7 月 10 日 (ペガシス皮下注 90 μ g 輸入承認申請)
- [申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造式]

本 質 :

【日本名】

インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) (C₈₆₀H₁₃₄₉N₂₂₇O₂₅₅S₉ ; 分子量 : 19,236.87) のリジン残基 (主たる部位 : 第 31 位, 第 121 位, 第 131 位及び第 134 位) の 1 箇所に、1 分子の分枝ポリエチレングリコール (分子量 : 約 40,000、2 つの約 20,000 ダルトンのモノメトキシポリエチレングリコール鎖がカルボキシリジンに結合) が、アミド結合を介して共有結合している修飾たん白質 (分子量 : 約 60,000)

【英 名】 Modified protein (molecular weight : ca.60,000) consisting of a single branched polyethylene glycol molecule (molecular weight: ca.40,000, two ca.20,000 Da monomethoxypolyethylene glycol chains linked by carboxyllysine) covalently attached to one of the lysine residues (major sites, Lys-31, Lys-121, Lys-131 and Lys-134) of interferon alfa-2a (genetical recombination) (C₈₆₀H₁₃₄₉N₂₂₇O₂₅₅S₉ ; molecular weight: 19,236.87) via an amide linkage

構造式：

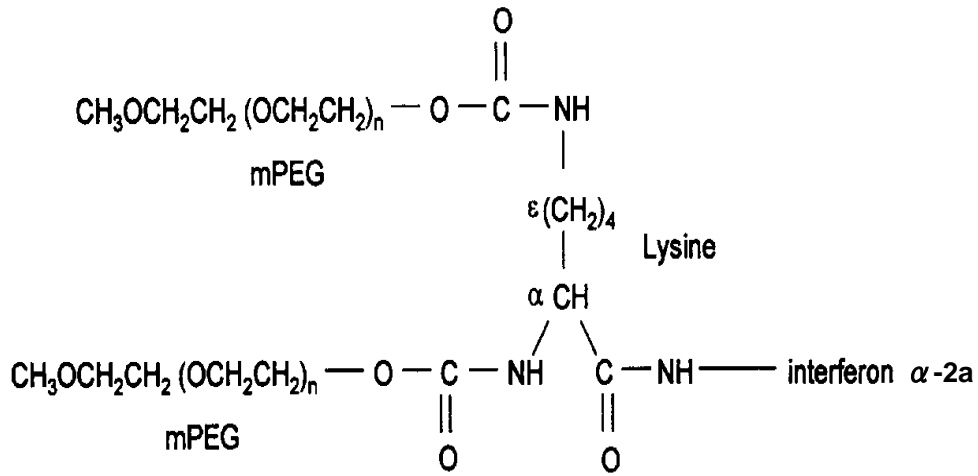


図 本薬の構造

1 Cys-Asp-Leu-Pro-Gln-Thr-His-Ser-Leu-Gly-Ser-Arg-Arg-Thr-Leu-Met-Leu-Leu-Ala-Gln-
 21 Met-Arg-Lys-Ile-Ser-Leu-Phe-Ser-Cys-Leu-Lys-Asp-Arg-His-Asp-Phe-Gly-Phe-Pro-Gln-
 41 Glu-Glu-Phe-Gly-Asn-Gln-Phe-Gln-Lys-Ala-Glu-Thr-Ile-Pro-Val-Leu-His-Glu-Met-Ile-
 61 Gln-Gln-Ile-Phe-Asn-Leu-Phe-Ser-Thr-Lys-Asp-Ser-Ser-Ala-Ala-Trp-Asp-Glu-Thr-Leu-
 81 Leu-Asp-Lys-Phe-Tyr-Thr-Glu-Leu-Tyr-Gln-Gln-Leu-Asn-Asp-Leu-Glu-Ala-Cys-Val-Ile-
 101 Gln-Gly-Val-Gly-Val-Thr-Glu-Thr-Pro-Leu-Met-Lys-Glu-Asp-Ser-Ile-Leu-Ala-Val-Arg-
 121 Lys-Tyr-Phe-Gln-Arg-Ile-Thr-Leu-Tyr-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Tyr-Ser-Pro-Cys-Ala-Trp-
 141 Glu-Val-Val-Arg-Ala-Glu-Ile-Met-Arg-Ser-Phe-Ser-Leu-Ser-Thr-Asn-Leu-Gln-Glu-Ser-
 161 Leu-Arg-Ser-Lys-Glu

図 インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

[特記事項] 優先審査

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 7 月 24 日作成

[販 売 名] ペガシス皮下注 180 μ g、ペガシス皮下注 90 μ g
[一 般 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] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 11 月 18 日 (ペガシス皮下注 180 μ g)
平成 15 年 7 月 10 日 (ペガシス皮下注 90 μ g)

[審査結果]

有効性

国内第Ⅱ相試験において、主要評価項目である投与終了後 24 週時のウイルス学的効果は、本薬週 1 回 48 週間皮下投与における 90 μ g 群では 27.1% (16/59 例)、180 μ g 群では 36.1% (44/122 例) であり、対照群 (rIFN α -2a 9MIU を週 6 回 2 週間+週 3 回 22 週間筋肉内投与) の 20.3% (12/59 例) と比較して高い有効率を示した。また、難治とされる genotype 1b かつ高ウイルス量 (100KIU/mL 以上) の症例に対する有効率は、本薬 90 μ g 群 12.5% (4/32 例)、180 μ g 群 15.5% (11/71 例) 及び rIFN α -2a 群 5.9% (2/34 例) であった。

安全性

国内第Ⅱ相試験において、本薬群では対照群と比較して発熱 (90 μ g 群 49.1%、180 μ g 群 66.1%、rIFN α -2a 群 96.4%)、倦怠感 (同 54.4%、57.0%、71.4%) 等のインフルエンザ様症状の発現頻度は低いものの、そう痒症 (同 22.8%、21.5%、12.5%)、皮膚炎 (同 15.8%、15.7%、3.6%)、血小板減少 (同 56.1%、77.7%、58.9%)、赤血球減少 (同 15.8%、25.6%、8.9%) 等の発現頻度が高く、rIFN α -2a とは異なる安全性プロファイルを示した。特に血球減少の発現頻度は用量依存的な上昇が認められたこと、網膜出血等の出血事象 (同 21.1%、28.1%、5.4%) が本薬群で高い頻度で認められたこと、重篤な有害事象として本薬群にのみ無顆粒球症 (本薬 90 μ g 群) 及び特発性血小板減少性紫斑病 (本薬 180 μ g 群) 各 1 例が認められたことから、使用に際しては血球数の推移等に十分な注意が必要である。また、低体重 (特に 50kg 未満)、高齢者 (65 歳以上) 及び血球数の投与前値が低い患者において、有害事象の発現リスクが高いことが示されており、使用に際しては十分な注意が必要である。

総合評価

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

【用法・用量】

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 1 回 180 μ g を週 1 回、皮下に投与する。

【承認条件】

C 型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

平成 15 年 6 月 20 日

審査報告 (1)

1. 申請品目

[販売名]	ペガシス皮下注 180
[一般名]	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 11 月 18 日
[剤型・含量]	1 バイアル中、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) をインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として 180 μ g 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
[申請時用法・用量]	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 1 回 180 μ g を週 1 回、皮下に投与する。
[特記事項]	優先審査

2. 審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯に関する資料

現在、国内には約 200 万人の C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者が存在すると推定されており (慢性肝炎診療のためのガイドライン: 日本肝臓学会、2000)、C 型慢性肝炎患者の約 40%は 10~15 年のうちに肝硬変に進行し、約 25%は 30 年で肝臓癌に進展するとされている (総合臨床 1990; 39: 1843-1847)。また、国内における肝臓癌死亡率は 1975 年以降増加の一端をたどっており、平成 11 年度では約 45,000 人が肝臓癌又は肝硬変により死亡し、1990 年代以降に報告された肝臓癌発症例では、その約 70%が HCV の持続感染に由来していることが報告されている (厚生労働省 C 型肝炎対策有識者会議報告書、2001)。我が国では、1992 年以降、各種インターフェロン (IFN) 製剤が C 型肝炎におけるウイルス血症の改善を効能・効果として承認され、近年、既存の IFN では治療効果が極めて低いとされた genotype 1b かつ高ウイルス量症例にもある程度の効果が認められるインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下、rIFN α -2b) とリバビリンの併用療法及びインターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組換え) (以下、CIFN) が臨床使用可能となっている。

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) (以下、本薬) は、血中薬物消失時間の延長を目的に、母化合物であるインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (以下、rIFN α -2a) に分子量 40kDa の分枝メトキシポリエチレングリコール 1 分子を共有結合させた IFN 誘導体であり、社の PEG 化技術を得て開発した。C 型肝炎に対する国内での IFN α による標準的な治療方法は、治療初期に 2

～4週間の連日又は週6回投与を行い、以後週3回22～24週間の間歇投与を行うものであるが、本薬は治療期間を通して週1回投与とされている。また、有効性に関しても、genotype 1b かつ高ウイルス量症例に対し、CIFN と同程度の効果が示されたことから、本申請は優先審査対象とされた。

なお、海外においては、2001年7月にスイスで承認されたのをはじめとして、50カ国で承認を取得している（2002年10月18日現在）。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は、既承認 rIFN α -2a 製造用と同一の細胞株より調製されたマスターセルバンク (MCB) 及びワーキングセルバンク (WCB) により生産される rIFN α -2a 分子に、2分枝構造のポリエチレングリコール (PEG) を結合比率 1:1 でアミド結合させたものである。なお、本報告書においては、断りのない限り、本薬の量をタンパク質部分の質量として示す。

1) 本薬の製造

製造原料である rIFN α -2a は、
において製造される。
セルバンクシステム、培養スケール及び精製工程が既承認 rIFN α -2a と異なるため、MCB 及び WCB については定期的管理試験及び保存期限並びに WCB については更新方法と、精製工程における宿主由来及び工程由来不純物除去率の検討結果及び rIFN α -2a の品質に関するデータが提出されている。rIFN α -2a 製造の重要中間体である
、
及び
について、工程内管理試験及び管理基準が明示されている。rIFN α -2a には管理規格が設定されており、性状、確認試験（抗ウイルス活性、ドデシル硫酸ナトリウム-ゲル電気泳動法 (SDS-PAGE)、ペプチドマップ法、等電点電気泳動法、質量分析法）、純度試験（SDS-PAGE、逆相液体クロマトグラフ法 (RP-HPLC)、大腸菌由来タンパク質含量）、エンドトキシン試験、微生物限度試験、タンパク質含量、力価（比活性）の各項目について、試験方法及び規格値が示されている。また、安定性試験が実施されている。rIFN α -2a 培養工程において使用される
の原料としてウシ 由来及び
の 酵素の成分が使用されているが、生産国及び滅菌処理法等の安全性に関する自主点検がなされている。以上の rIFN α -2a に関する管理については申請書に記載されている。

PEG 化に用いられる PEG 試薬は、
社（
）の製造するタンパク質修飾用試薬が使用されている。PEG 試薬は、リジン分子の α 及び ϵ アミノ基に分子量約 20kDa のモノメトキシポリエチレングリコール鎖がウレタン結合を介して1本ずつ結合し、カルボキシル基に N-ヒドロキシサクシンイミド (NHS) が結合した、2分枝構造をとっている。PEG 試薬について管理規格が設定されており、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、サイズ

rIFN α -2a の二次構造は PEG 化により影響を受けないとされている。また、質量分析により求められた本薬の平均分子量は約 63kDa であり、rIFN α -2a の分子量 19.2kDa に PEG の平均分子量約 44kDa が結合したものと一致したとされている。

原薬中の不純物として、
、
及び
により
に
及び
の
に
が
が確認されているが、後者は原薬中では分離定量できないため、
増加しないことを確認の上、
において管理することとしている。

本薬の生物学的性質として、抗ウイルス活性及び細胞増殖阻害活性が測定されている。抗ウイルス活性は、
(
) の
(
) 感染系を用いて、ウイルスによる細胞変性を 50%抑制する濃度として測定され、原薬の規格値としてタンパク質部分の質量あたり ~ 単位 (U) /mg と設定されている。既承認の rIFN α -2a の力価は国際標準品を基準としているが、本薬の場合、国際及び国内標準品がまだ確立していないことから、力価は自家標準物質を基準として測定されている。測定の基準とする標準物質が rIFN α -2a と本薬では異なることから、rIFN α -2a の比活性 (~ 国際単位 (IU) /mg) と本薬の比活性 (~ U/mg) の数値を直接比較することは出来ないとされている。両者の活性を直接比較したものとしては、種々のタンパク質濃度における細胞変性の抑制効果を抗ウイルス活性曲線より比較したときのデータからは rIFN α -2a の約 とされ (評価資料ロ-S-1)、また抗ウイルス活性試験 (力価の規格試験方法と同一) において rIFN α -2a を基準とした場合には、rIFN α -2a の約 7% (rIFN α -2a の 2×10^8 U/mg に対し、本薬 1.4×10^7 U/mg) に相当したとされている (評価資料ホ-1-5)。本薬の比活性を rIFN α -2a の約 7% として換算すると、本薬 180 μ g は rIFN α -2a の約 12.6 μ g の活性、すなわち $2.5 \sim 4.0 \times 10^6$ (250~400 万) IU の活性に相当し、C 型慢性肝炎における rIFN α -2a の 1 日投与量の最小値 (300 万 IU) にほぼ相当する。なお、タンパク質としての投与量あたりで考えると、180 μ g は 1 日最大投与量 (900 万 IU = 約 36 μ g) の約 5 倍量に相当する。

抗ウイルス活性については、PEG の結合位置異性体間で差が認められている。原薬 (位置異性体の混合物) の活性を 100% としたときに 31 位、70 位、121 位、131 位、134 位及び 164 位異性体についてそれぞれ
、
、
、
及び % であり、
位異性体と
位異性体では約 倍の差があるとされている。

細胞増殖活性については Daudi 細胞に本薬を作用させたときの 3 H-チミジン取り込み量により細胞増殖の 50% 抑制濃度 (IC₅₀) が測定されており、IC₅₀ は ロットについて
~
ng/mL とされた。細胞増殖活性については、rIFN α -2a との比較及び位置異性体についての検討は実施されていない。

審査センターは、本薬の PEG 結合位置異性体間で抗ウイルス活性が異なる理由について

申請者に尋ねた。申請者は、位置異性体間で抗ウイルス活性が異なる理由はいまだ解明されていないが、PEG は rIFN α -2a と IFN 受容体との結合を妨害すると考えられることから、PEG 結合部位の違いが本薬の IFN 受容体との結合に立体的な影響を及ぼし、抗ウイルス活性が異なったのではないかと推測しているとした。また、本薬と rIFN α -2a の CD スペクトルには顕著な違いが認められないことから、rIFN α -2a の分子構造は PEG の結合により影響されないことを確認していることも説明した。審査センターは回答を了承した。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（抗ウイルス活性、SDS-PAGE）、pH、純度試験（RP-HPLC、IEC、SDS-PAGE、SEC、残存 PEG 含量）、エンドトキシン試験、タンパク質含量（吸光度法）及び力価（比活性）が設定されている。

類縁物質含量については、 α 変異体の含量が β 及び γ の含量が RP-HPLC により評価され、この他半定量的ではあるが δ 変異体含量が SDS-PAGE により評価されている。

α は本薬と比較して β 示すため、

γ を考慮し、限度値は検出限界以下（ δ %以下）に設定されている。

純度試験の IEC による試験においては、PEG 結合位置異性体による主な 4 つのピークについて存在比が規定されている。IEC ピーク 1（31 位異性体）、2（134 位異性体）、3（131 位異性体）、4（121 位及び 164 位異性体）及びその他について、実製造のロットにおける存在比は、それぞれ α 、 β 、 γ 、 δ 及び ϵ %であり、規格値はこれらの成績及びロット分析の結果からそれぞれ α 、 β 、 γ 、 δ 及び ϵ %以下と設定されている。

位置異性体については、薬物動態に対する影響が指摘されている。海外で実施された第 II 相及び第 III 相試験の一部に使用された α g スケールのロット **A*)** と市販用の β g スケールで製造されたロット **B*)** の間に血清中薬物濃度における生物学的同等性が示されず、両ロットとも比活性及び純度等に問題はなかったものの、IEC ピーク 1~4 の存在比にロット **A*)** では α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 、 θ 、 ι 、 κ 、 λ 、 μ 、 ν 、 ξ 、 \omicron 、 π 、 ρ 、 σ 、 τ 、 υ 、 ϕ 、 χ 、 ψ 、 ω 、及び δ %、ロット **B*)** では α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 、 θ 、 ι 、 κ 、 λ 、 μ 、 ν 、 ξ 、 \omicron 、 π 、 ρ 、 σ 、 τ 、 υ 、 ϕ 、 χ 、 ψ 、 ω 、及び δ %と差が認められており、位置異性体の存在比が薬物動態に影響を与えた可能性が示唆された（へ項「1」(5)ヒトにおける薬物動態）参照。特にピーク 1 については、国内及び海外の臨床試験に用いられたその他のロットと比較して、ロット **A*)** で著しい差異を認めた（国内及び海外の臨床試験に使用されたその他のロットの平均値 \pm SD は

α %）こと、さらにはその後実施した IEC ピーク存在比が類似している原薬（臨床試験に使用したロット β 市販用スケールで製造されたロット）を用いた試験では両者間に生物学的同等性が確認されたことから、申請者はロット **A*)** より後に製造されたロットの実測値（IEC ピーク 1 について α %~ β %及び IEC ピーク 4 について γ %~ δ %）に基づいて規格値を設定し管理することとしたとしている。

*)：新薬情報提供時に置き換え

この他の純度試験及び定量試験の規格値の設定にあたっては、ロット A*) より後に製造され恒常性に問題のない原薬ロット (g スケール ロット、 g スケール ロット及び実製造 ロット) による試験成績及び試験法の精度を考慮して規格値を設定している。審査センターは、規格試験方法及び規格値の設定について細部を確認し、了承した。

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤は、原薬に等張化剤、緩衝剤及び安定剤を添加した液剤を 2mL のガラス製バイアルに無菌的に充填したものであり、において製造される。規格及び試験方法として、性状、確認試験 (抗ウイルス活性)、浸透圧、pH、純度試験 (RP-HPLC 法、SEC 法)、エンドトキシン試験、不溶性異物試験、実容量試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法 (タンパク質含量 (RP-HPLC)、含量)、力価 (比活性) が設定されている。

審査センターは、既存の IFN 製剤が国際単位 (力価) で含量が設定されているのに対し、本薬では μg 単位で含量が設定されていること、さらに、本薬のタンパク質含量及び比活性の両方の規格幅を認めることにより 1 バイアルあたりの力価の許容幅が大きくなることから、本剤の力価 (比活性) の規格の幅が有効性及び安全性に与える影響について申請者に尋ねた。

申請者は製剤の含量及び力価について以下のように回答した。含量規格については、試験法の精度の点から含量をより正確に示す μg 表示が適切と考え採用した。タンパク質含量の規格値については、実製造の ロット、ロット分析及び安定性試験等の結果を踏まえ、さらに均質性確保の観点から表示量の \sim % と設定している。この含量規格値については、海外において市販されている製剤 ロットの試験結果 ($184.2 \pm 18.66 \mu\text{g}$ 、平均値 $\pm 3\text{SD}$) 及び 2 年間保存時のタンパク質含量の減少 ($\sim \mu\text{g}$) を踏まえても妥当と判断している。一方、力価 (比活性) については、ロット分析の結果より規格値を平均値 $\pm 3\text{SD}$ の範囲内の $\sim \text{U/mg}$ に設定した。しかしながら、許容される力価幅が広いとの指摘を踏まえ、保存中の品質の低下や時として測定上大きなばらつきを示すという本試験法の性質も含んで設定した上述の有効期間規格とは別に、製造目標値 U/mg に対して出荷規格幅を $\sim \text{U/mg}$ と定めて社内管理を行うこととした、と回答した。また、製剤の規格幅が臨床効果に与える影響については、一つの試験で数種類のロットが使用されており各試験成績を単純比較することは難しいものの、国内及び海外臨床試験に使用したロットの力価は $\sim \text{U/mg}$ であり、投与終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化率、好中球減少及び血小板減少のグレード別発現率について一貫した成績が示されており、力価 (比活性) の幅は有効性及び安全性には影響していないと考えられる、と回答した。

審査センターは、申請者より提示された国内第 II 相、海外第 II 相及び海外第 III 相試験に

使用されたロットの力価と各試験における有効性及び安全性の集計結果との間に特段の関連性が見いだされなかったこと、出荷規格において管理されることを確認したことより、申請者の回答を了承した。

5) 標準物質

本薬の標準物質としては、自家一次標準物質及び自家用標準物質が設定され、原薬及び製剤の確認試験、純度試験及び力価の測定に使用されている。初代自家一次標準物質（ロット ）の比活性は、WHO の rIFN α -2a 標準品を基準にして U/mg と設定されたが、次代の自家一次標準物質（ロット ）に更新する際、力価の単位を、細胞変性効果を対照群の 50%まで抑制する薬物希釈率の逆数、と新たに定義し、次代の自家一次標準物質について U/mg と設定された。

審査センターは、自家一次標準物質及び自家用標準物質の規格として申請時に性状、pH、純度試験（RP-HPLC、SDS-PAGE、SEC）、タンパク質含量（吸光度法）及び力価（比活性）のみが設定されていたことについて、標準物質として必要と思われる項目の追加と、自家一次標準物質については特性解析を行うよう求めた。申請者は、一次及び常用標準物質について IEC をはじめ原薬と同項目の試験を設定し、自家一次標準物質については、さらに N 末端アミノ酸配列、ペプチドマッピング（HPLC-エレクトロスプレーイオン化・質量分析による分析）及び分子量（MALDI-TOF/MS による分析）の測定を行うことを更新時の規格として設定すると回答したため、審査センターはこれを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については g 及び g スケール原薬をポリプロピレン容器に充填したものについて、長期安定性試験（ -70°C 、24 カ月）、中間的試験（ -20°C 、24 カ月、g スケール原薬のみ）加速試験（ 5°C 、24 カ月）及び苛酷試験（ 25°C 、相対湿度 60%、12 カ月）の試験成績が提出されている。g スケール原薬では、長期保存試験及び加速試験において経時変化は認められなかった。苛酷試験において RP-HPLC、SDS-PAGE 及び SEC 上で経時的に含量の減少が認められた。において に溶出するピークが増加していることから、 の生成が考えられ、また と の出現も認められ、 より には本薬の のほかに が、また には 及び の分解物の存在が確認されている。これらの結果より、原薬の苛酷試験における本薬の減少分の一部は であり、その他は であるとされた。

以上の結果より、申請者は原薬を -70°C で保存するとき 24 カ月間安定であるとしており、審査センターはその判断を妥当と考える。なお、g スケール原薬について、安定性試験が カ月まで継続中である。

製剤については、g スケール原薬及び g スケール原薬より調製された 2mL ガラスバ

イアル入り製剤について、長期保存試験（5℃、24 カ月、正立又は倒立）、中間的試験（15℃、12 カ月、正立又は倒立）、加速試験（25℃、6 カ月、正立又は倒立）、光に対する安定性（総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²照射後、25℃で 1 カ月保存、倒立）が実施されている。

総ての試験条件下で、RP-HPLC による定量で含量の減少（長期保存試験 24 カ月時点で %、光照射で %）が認められたが、RP-HPLC 及び SEC 上で分解物のピークの増加は認められなかった。

以上の結果より、申請者は製剤について、2～8℃で保存するとき 24 カ月間安定であるとしており、審査センターは製剤の貯法及び有効期間を妥当と判断した。なお、g スケール原薬による製剤について、長期保存試験が 36 カ月まで継続中である。

ニ. 毒性に関する資料

1) 提出された資料の概略

本薬の毒性試験については、ヒト IFN の薬理的レスポnderであるとしてされているサルを用いて行われている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は皮下投与と静脈内投与で行われている。

皮下投与は、1 群雌雄各 1 匹のカニクイザルに対し、投与可能な最大量 6,750 μg/kg の用量で実施されている。死亡例はなく、体重への影響もみられず投与に関連した主な変化として、立毛、歩行異常、軽度の貧血、白血球数の減少、総タンパク質の減少及び GPT (ALT) の増加がみられ、病理組織学的変化として、胆嚢の軽度の粘膜下浮腫（雄）と注射部位の軽度の皮下出血（雌）が認められた。概略の致死量は 6,750 μg/kg 以上と推定されている。

静脈内投与は、1 群雌雄各 1 匹のカニクイザルに対し 0、15、70 及び 300 μg/kg の用量で実施され、用量はヒトで予想される最大投与量（135 μg/50kg；2.7 μg/kg）（注：本薬の申請用量は 180 μg/body である）のそれぞれ約 5、25 及び 111 倍とされている。その結果、総ての用量で死亡例はなく、体重への影響もみられなかった。投与に関連した主な変化としては、最高用量の 300 μg/kg 投与群（雌）に認められた軽度な GOT (AST) の増加のみであり、概略の致死量は 300 μg/kg 以上と推定されている。

(2) 反復投与試験

反復投与毒性試験は、週 2 回又は週 7 回投与による 4 週間皮下投与試験及び週 2 回投与による 13 週間皮下投与試験が実施されている。

1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに本薬を 0、15、187.5 及び 562.5 μg/kg/回の用量で週 2 回、4 週間皮下投与した試験では、死亡例は認められなかったが、187.5 μg/kg/回以上の投与群で、総タンパク質・カルシウムの減少（軽度）、GOT (AST)・GPT (ALT) の増加（軽

度)、562.5 μ g/kg/回投与群で血小板数・白血球数の減少(軽度)がみられている。さらに562.5 μ g/kg/回投与群で肝臓・脾臓重量の増加(軽度)が認められたが、それに関連した病理組織学的変化はみられなかった。投薬全群で本薬タンパク質に対する血中抗体が検出されている。なお、無毒性量は15 μ g/kg/回(週2回投与)と推定されている。

1群雌雄各5匹のカニクイザルに本薬を0、15、100、600 μ g/kg/回の用量で週7回、4週間皮下投与した試験では、各群の雌雄各2匹が4週間の回復試験に供されている。死亡例は認められなかったが、15 μ g/kg/回以上の投与群で血小板数・白血球数・網赤血球数の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の増加が、100 μ g/kg/回以上の投与群でフィブリノーゲン・総タンパク質の減少と、600 μ g/kg/回投与群で赤血球数・血色素量・血球容積の減少及びカルシウム・尿素窒素の減少が、主に投与2週目にみられている。また、最高投与群の600 μ g/kg/回では、雌1例に、投与開始12日目に一般状態の悪化(体温低下等)がみられ、翌日から11日間休薬されている。いずれの群においても病理組織学的検査に異常は認められなかったとされている。全投薬群で本薬のタンパク質に対する血中抗体が検出されている。4週間の回復期間終了時には、血中で抗体が検出された以外に異常は認められていない。なお、一般状態の悪化がみられ休薬した動物の血中曝露量は、同群での他動物の血中曝露量とほぼ同じであったと結論されている。血球系への影響により、無毒性量は15 μ g/kg/回未満(週7回投与)と推定されている。

1群雌雄各5匹のカニクイザルに本薬を0、15、50及び150 μ g/kg/回の用量で週2回、13週間皮下投与した試験では、各群の雌雄各2匹が4週間の回復試験に供されている。死亡例は認められず、15 μ g/kg/回以上の群で白血球数・総タンパク質・アルブミンの減少、50 μ g/kg/回以上の群で血小板数の減少、フィブリノーゲンの増加、150 μ g/kg/回投与群でプロトロンビン時間の減少、APTT及びGPT(ALT)の増加がみられている。認められた変化は軽微で、投与4週以降では認められていない。さらに病理組織学的検査において投薬に関連した変化はみられず、全投薬群で本薬のタンパク質に対する血中抗体が検出されている。回復期間終了時には、血中抗体が検出された以外に異常は認められていない。血球系への影響から、無毒性量は15 μ g/kg/回未満(週2回投与)と推定されている。

(3) 生殖発生毒性

生殖発生毒性は、本薬の活性本体であるrIFN α -2aについてサルを用いた雌雄生殖能に対する影響、雄生殖能に対する影響及び胚・胎児発生に対する影響を検討した成績並びに第1世代PEG-IFN(開発初期に調製されたPEG化rIFN α -2a。rIFN α -2aに平均分子量約5kDaの単鎖PEGが1分子結合したもの)の胚・胎児発生に対する影響を検討した成績が参考資料として提出されている。試験成績より、rIFN α -2a及び第1世代PEG-IFNが雄生殖能に影響しないこと及び流産誘発作用はあるが催奇形性作用はないことが示されている。これらの情報があることから、本薬についてガイドラインに沿った生殖発生毒性試験は実施されておらず、rIFN α -2aと本薬の雌生殖能に対する影響を比較することを目的と

した、雌サルを用いた血中性ホルモン濃度及び月経周期等を指標とする本薬の雌生殖能に対する影響が検討されている。

雌サルの性ホルモンに対する影響に関する試験として、1群各5匹の雌カニクイザルに本薬を0、100及び600 μ g/kg/回の用量で週3回、1月経周期（最大43日間）の間皮下投与した試験が実施されている。比較対照群は、rIFN α -2aの25 \times 10⁶IU/kg/日群（比活性から換算して約100 μ g/kg/日）連日筋肉内投与とし、さらに回復性を確認するために投与終了後1月経周期の回復期間を設けている。死亡例はなく、本薬群でみられた毒性所見として、投与初期（4週目まで）の体重減少、摂餌量減少、性周期の延長並びに血中性ホルモン濃度（プロゲステロン、17 β -エストラジオール）の減少及びピーク日の遅延あるいは消失であったが、これらの変化は回復性であった。本薬の100 μ g/kg週3回投与群の変化は、比較対照群であるrIFN α -2aの25 \times 10⁶IU/kg/日（比活性から換算して約100 μ g/kg/日）週7回投与群とほぼ同程度であった。全投薬群でrIFN α -2aに対する抗体産生がみられている。

(4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）とヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が行われている。

ネズミチフス菌（TA1535、TA97、TA98、TA100、TA102）を用いたプレート法とプレインキュベーション法で実施され、代謝活性化系の有無にかかわらず、11.25～1,125 μ g/plateの用量において復帰変異コロニー数の増加は認められなかったと判定された。

ヒト末梢血リンパ球を用いた、直接法（S-9 mix 非添加）及び代謝活性化法（S-9 mix 添加）の試験は12.5、25、50 μ g/mLで実施され、染色体の構造異常の増加は認められなかった。以上より、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性はないものと判定された。

(5) がん原性試験

がん原性試験については、以下の点より本薬にがん原性はないものと推察されたとしており、実施されていない。①本薬がバイオテクノロジー応用医薬品（タンパク質製剤）であり、本薬の母化合物であるrIFN α -2aの作用が種特異的で標準的ながん原性試験に用いられているラット及びマウスでは感受性が低いこと、②サルは薬理学的レスポンスであるが、反復投与試験で2週以降から中和抗体産生が認められ、毒性の減弱がみられること、③母化合物であるrIFN α -2aは既に臨床で多くの患者に投与されているがこれまで発がん作用を懸念するような報告はなされていないこと、④ポリエチレングリコール1540（平均分子量1540；ポリエチレングリコール300及び1500の等重量混合）を2年間ラットに経口投与した発がん試験で0.059g/kg/dayまで異常が認められなかった（このPEG投与量は、本薬の推奨臨床投与量から計算すると1日あたりのPEGの投与量（6 μ g/kg）の約9800倍に相当するとされている）。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性に関する毒性試験は行われておらず、反復投与毒性試験のサルにおける 2 種の 4 週間皮下投与毒性試験（週 2 回又は週 7 回投与）をもって評価されている。すなわち、週 2 回の 4 週間皮下投与試験の、全投与群の投与部位の皮下に炎症細胞浸潤及び線維症がみられているが、対照群との間に差異はなかった。また週 7 回の 4 週間皮下投与試験において、投与部位の赤色化及び浮腫並びに病理組織学的には皮下出血、皮下線維症及び炎症性細胞浸潤がみられているが、対照群との間に差異はなく、投与部位の変化は頻回投与による物理的作用によるものと推測されている。これら試験の高用量群で用いられた本薬溶液の濃度は、臨床用製剤（ $180 \mu\text{g/mL}$ ）の約 12 倍（週 2 回投与試験）と約 3 倍（週 7 回投与試験）であり、サルでの投与容量（投与局所あたり）は、臨床での投与容量（ 1mL/回 ）の約 0.5~3 倍であった。

さらに週 2 回投与による 13 週間皮下投与毒性試験においても、投与部位の変化に対照群と投薬群との間に差異はなく、本薬に局所刺激性は認められなかった。

これらの結果から、本薬の臨床用製剤は局所刺激性を有さないものと判断されている。

2) 審査センターにおける審査内容

(1) rIFN α -2a と比較したときの本薬の毒性について

審査センターは本薬と rIFN α -2a の比較を行い薬物動態や毒性発現についての違いと、臨床使用時の留意点について申請者に説明を求めた。

申請者は rIFN α -2a と本薬との比較として、薬物動態の比較表（下表）並びに 4 週間及び 13 週間投与試験成績の比較表を作成し、以下の通り説明した。

カニクイザルにおける本薬あるいは rIFN α -2a 単回皮下投与時の
血清中本薬あるいは rIFN α -2a の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	本薬①	rIFN α -2a②	①/②
投与量($\mu\text{g/kg}$)	2,250	2,250	
Vd(mL/kg)	66	233	0.3
AUC($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)	9,130,148	19,080	478.5
$t_{1/2}$ (hr)	186	9.3	20
T_{max} (hr)	27.9	4.4	6.3
C_{max} (ng/mL)	30,696	1,022	30.0

rIFN α -2a では明らかな毒性を示す投与用量での毒性試験は実施されておらず、アカゲザルに rIFN α -2a（2.5、10、 $25 \times 10^6\text{IU/kg/日}$ ：比活性から換算して 10、40、 $100 \mu\text{g/kg/日}$ ）を 4 週間、週 7 回筋肉内投与した試験では、食欲不振及び体重減少が認められたのみであり、無毒性量は $25 \times 10^6\text{IU/kg/日}$ （ $100 \mu\text{g/kg/日}$ 、なお、 $100 \mu\text{g/kg}$ は臨床用量の 167

倍)である。また、カニクイザルに rIFN α -2a (0、2、10 \times 10⁶IU/kg/日：比活性から換算して 0、8、40 μ g/kg/日)を 13 週間、週 7 回筋肉内投与した試験でも同様な結果で、無毒性量は 10 \times 10⁶IU/kg/日 (40 μ g/kg/日、なお、40 μ g/kg は臨床用量の 67 倍)である。このほか、マウス 2 週間静脈内投与試験において、マウス IFN (rIFN α -A/D) (1 \times 10⁶、1 \times 10⁷、1 \times 10⁸IU/kg/日：比活性から換算して 4、40、400 μ g/kg/日)を週 7 日投与した試験では、造血管系及び肝機能に対して影響が認められている。

薬物動態については、rIFN α -2a を PEG で化学修飾することにより、カニクイザルにおいて rIFN α -2a 投与時と比較して血清中 IFN 活性が長時間持続し、血清中本薬の消失半減期の顕著な延長及び血中濃度 (C_{max}、AUC) の増大が認められた。

以上のように、rIFN α -2a の毒性試験では明らかな毒性を示す投与量での試験は実施されていないが、本薬を IFN のレスポンドであるサルに投与して認められた主な毒性変化は、質的には非臨床試験において既に IFN で観察された毒性発現と同様の白血球及び血小板減少並びに GOT (AST)・GPT (ALT) の増加であり、新たな毒性は生じなかった。しかしながら、サル 4 週間及び 13 週間試験で認められたように、本薬では rIFN α -2a と比べてより低用量で毒性が認められており、その理由として PEG 化により血中濃度が増加した結果と推察している。

さらに、rIFN α -2a に対する感受性はサルよりヒトが 10~100 倍高いと考えられることから、本薬の臨床使用においては、血液学的検査パラメーター (好中球数・血小板数の減少等) 及び肝臓機能に関連する血液生化学的検査パラメーター (総タンパク質の減少、GOT (AST)・GPT (ALT) の増加等) の変化に特に注意する必要性が示唆されたことから、添付文書中の「重要な基本的注意」に記載した。

審査センターは、今回提出された資料には rIFN α -2a と本薬を直接比較した試験結果がないこと、さらに rIFN α -2a の投与試験では毒性発現用量まで十分な量が投与されていないことから、本薬で認められた毒性所見 (肝臓・血球系) が rIFN α -2a の高用量でおこり得る同質の所見であるかの確認は出来ないと考える。しかしながら、PEG 化で認められた AUC 及び C_{max} 値を rIFN α -2a で得るには、物理的及び手技的に困難であることも予測され、現在までのデータを考慮すると、臨床使用では rIFN α -2a 投与より一層の注意観察が必要と考える。

(2) 流産誘発作用について

審査センターは、各種 IFN における流産誘発作用についての情報収集と臨床使用上の留意点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。サル及びハムスターを用いた毒性試験において、IFN α 投与 (第一世代 PEG-IFN、rIFN α -2a、rIFN α -2b、CIFN) により血中エストロゲン及びプロゲステロンの低下、発情回数の減少、流産及び着床後死亡率の増加等が認められており、さらに健康成人女性に白血球由来 IFN $\cdot\alpha$ を投与した試験 (Kauppila A, et al. Int J

Cancer 1982; 29: 291) においても性ホルモン濃度の低下が報告されていることより、雌性ホルモン低下作用及びそれに起因した流産の誘発は、IFN α に共通した作用であると推察された。

妊娠の維持には種々のサイトカイン及びホルモンが関係しており、IFN α がその複雑なネットワークにどのように関与しているかはいまだ不明であるが、本薬の流産誘発作用機序の1つとして、性ホルモン、特に妊娠維持に重要な役割を果たしているプロゲステロンの産生抑制によるものが推察される。性ホルモンに対する影響は、*in vitro*で幼若ラット卵巢細胞をマウス IFN α (mIFN α) で処理した試験からも確認されており、100IU/mL以上でエストロゲン及びテストステロンの産生が抑制された。この結果から、IFN α によるステロイド産生抑制作用が示唆され、妊娠動物においては、プロゲステロンの低下の結果、流産が誘発される可能性が推察される。

サルを用いた雌性ホルモンに対する本薬の影響を検討した試験では、エストロゲン及びプロゲステロンの低下は本薬の推奨臨床用量(3 μ g/kg/週)の100倍の投与量で認められた。しかしながら、以下のような理由から、臨床使用においても本薬により性ホルモン濃度が低下する可能性及び流産を誘発する可能性があると考えられる。

- ① rIFN α のヒトへの長期投与で、血中性ホルモン濃度の低下は報告されていない、しかしながら、本薬はrIFN α -2aに比べて血中半減期の延長、曝露量の増大が確認されている。
- ② 健康成人女性にヒト白血球IFNを投与した試験では、0.05 \times 10⁶IU/kg/日と、サルにrIFN α -2aを投与した試験の1/100の投与量から性ホルモンに対する影響がみられ、ヒトはサルに比べてより低用量から影響が発現する可能性がある。

臨床使用時のヒトへの注意勧告としては、添付文書の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載して注意喚起する。

今回の申請に際しガイドラインに沿った生殖発生毒性試験が行われておらず、rIFN α -2aのデータが参考資料として提出されたのみであった。審査センターは、申請者がホルモン低下をIFN α の共通作用として考察していることについて、本薬投与時の血中薬物動態にはrIFN α -2a投与時と大きな乖離があることから(表参照)、生殖発生に関する影響が十分解明されたとは言いがたい。提出された資料からは臨床使用時に妊娠可能な対象患者への投与は十分な注意が必要と考える。

(3) 本薬の刺激性について

審査センターは、臨床試験において本薬投与群ではrIFN α -2a投与群に比べ注射部位の有害事象発現頻度が高いことについて、PEG化したことによる影響に関し非臨床試験結果から理由を考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床試験では注射部位に紅斑やそう痒感をはじめとする注射部位反応が本薬投与群で10%以上に認められ、rIFN α -2a投与群に比べ発現率が高かった。本薬においては溶媒対照群(pH6の酢酸緩衝液)の他に、陰性対照群(生理食塩

水等)を設けなかった。さらに本薬は皮内投与、rIFN α -2aは筋肉内投与と投与方法が異なり、非臨床試験の結果より一概に皮膚刺激性について結論は導き出せない。しかしながら、投与群のみならず溶媒対照群にも同程度の所見が認められること、さらに用量に 관련된 明らかな増強作用が認められないことなどから、本薬自体の刺激性というより溶媒による可能性が考えられた。溶媒は 1mL 中にベンジルアルコール 10.0mg、 mg 及びポリソルベート 80 0.05mg が含まれる酢酸緩衝液であり、これらの添加剤の量も各成分濃度では問題とならない程度と考えるが、臨床現場での長期投与においては軽度の皮膚刺激性を誘発したものとする。

審査センターは回答内容を了承した。

(4) 本薬の毒性について

以上の審査より、rIFN α -2aをPEG化することによる新たな毒性は見いだせなかった。本薬はrIFN α -2aに比べて血中半減期の延長や曝露量の増大が予測されるため、現在までrIFN α -2a投与患者での性ホルモン低下による有害事象は報告されていないが、臨床使用にあたってはさらなる注意観察が必要と考える。

ホ. 薬理に関する資料

1) 提出された資料の概略

(1) 効力を裏付ける試験

① 抗ウイルス活性

HCV-RNAレプリコン(HCVのinternal ribosome entry site(IRES)、ネオマイシン耐性遺伝子、脳心筋炎ウイルスのIRES及びHCVの非構造タンパク質遺伝子(NS3、NS4A、NS4B、NS5A及びNS5B)を含む)をトランスフェクションしたHuh-7細胞の9-13クローンを用いた試験において、本薬及びrIFN α -2aは、HCV-RNAレプリコンの複製を阻害した(IC₅₀値:2.7ng/mL及び0.018ng/mL)。本薬の抗ウイルス活性は、rIFN α -2aの約1/200であった。

ウシ腎臓上皮由来MDBK細胞において、細胞変性効果(CPE)を対照群の50%まで抑制する薬物希釈率の逆数を*in vitro*抗ウイルス活性の力価とした時、本薬及びrIFN α -2aの水疱性口内炎ウイルス(VSV)に対する抗ウイルス活性の力価は、 1.4×10^7 U/mgタンパク質及び 2×10^8 U/mgタンパク質であり、mgタンパク質あたりの比較では、本薬の抗ウイルス活性はrIFN α -2aの約7%であった。

また、神経膠芽細胞腫由来T98G細胞において、対照群を100%とした時のCPE阻害率を指標に抗ウイルス活性を求めたところ、本薬及びrIFN α -2aは実験を行った1,000ng/mLまでの濃度範囲で脳心筋炎ウイルスの感染を防御した。10ng/mL以下では、本薬の抗ウイルス効果はrIFN α -2aに比べて低かったが、高濃度ではほぼ同程度であった。

② サルにおける生物学的活性 (*in vivo*)

IFN α の作用機序の詳細は不明であるが、抗ウイルス作用に2',5'オリゴアデニル酸合成酵素(2',5'-AS)経路が関与し、2',5'-ASはC型慢性肝炎治療におけるIFNの効果の指標となる。

カニクイザルにおいて、本薬(300及び2,250 μ g/kg)及びrIFN α -2a(2,250 μ g/kg)の単回皮下投与により2',5'-AS活性が上昇し、144時間以上持続した。なお、同時に実施された血中濃度測定から本薬の消失は緩やかであり、rIFN α -2aに比べてPEG化により $t_{1/2}$ が延長していることが示唆されたとされている。

③ 免疫原性

タンパク質のPEGによる化学修飾は、免疫原性を低下させることが種々のタンパク質で報告されている。

BDF1マウスに各IFNを300,000U(rIFN α -2a:75 μ g/kg、本薬:1,065 μ g/kg、rIFN α -2a凝集体:75 μ g/kg)(注:力価はホ項1)(1)①の抗ウイルス試験の結果から算出したものであり、本薬で規格設定されている力価表示とは異なる)、週5日間4週間腹腔内投与後、19日目に採血し、非働化し希釈した血清を各IFNとインキュベーションし、この混合液中の抗体価を抗ウイルス作用の中和作用で評価した。その結果、本薬の免疫原性(抗体価:中央値0)はrIFN α -2a(中央値120)やrIFN α -2a凝集体(中央値2,133)より弱いことが示唆されている。

④ その他

本薬は培養ヒト癌細胞に対して*in vitro*でrIFN α -2aの0.2~8%の細胞増殖抑制作用を示した。また、腎臓癌由来A-498細胞移植ヌードマウスにおいては1週間の総投与量を同じに設定して投与した場合、rIFN α -2aより高い抗腫瘍作用を有することが示唆された。

(2) 作用機序

本薬はIFN α 受容体に結合してシグナル伝達経路の活性化及び遺伝子発現の誘導を行い、IFN α に特徴的な抗ウイルス作用及び細胞増殖抑制作用を発揮することが示唆された。

① IFN α 受容体に対する親和性

バーキットリンパ腫由来Daudi細胞において、 $[^{125}\text{I}]$ 標識IFN α -2aに対する本薬の50%結合阻害活性は約1,000ng/mLであり、rIFN α -2a(約10ng/mL)より親和性が低いが、IFN α 受容体に親和性を有することが示唆された。

② 細胞内シグナル伝達

Daudi細胞を5ng/mLの本薬及びrIFN α -2aで処理した時、Statダイマー及びISGF3転写因子複合体(Interferon-Stimulated Gene Factor 3: Stat 1、Stat 2及びp48の複合

体)の形成が誘導されたが、その作用は rIFN α -2a より弱かった。T98G 細胞では、rIFN α -2a 及び CIFN により、c-fos 遺伝子のプロモーターである血清刺激応答配列及び 2',5'-AS 遺伝子のプロモーターである IFN 刺激応答配列への転写因子複合体の結合が認められたが、本薬では転写因子複合体結合活性の誘導は認められなかった。この原因として、T98G 細胞は IFN に対する感受性が低く、実施した濃度では検出可能な転写因子複合体の誘導ができなかった可能性が考えられる。

以上より、本薬は rIFN α -2a と同様、DNA 結合性の転写因子複合体の形成及び DNA への結合を誘導する。

③ 遺伝子発現の誘導

ヒト線維肉腫細胞由来 HT-1080 細胞において、本薬及び rIFN α -2a は 1.6~1,000ng/mL で 6-16 遺伝子の mRNA 発現を濃度依存的に誘導したが、本薬の活性は rIFN α -2a より低く、同程度の作用を示すためには約 25 倍量を必要とした。

DNA マイクロアレイにより遺伝子発現パターンが検討され、黒色腫由来 ME15 細胞 (IFN α 感受性) において、IFN α によって誘導されるほとんど総ての遺伝子は本薬によっても誘導され、それらの遺伝子の多数は IFN α と本薬で同様の発現レベルを示した。

(3) 位置異性体の薬理作用 (抗ウイルス活性)

HCV-RNA レプリコンをトランスフェクションした Huh-7 細胞の 2209-23 クローンにおいて、PEG が rIFN α -2a の 31 位、70 位、121 位、131 位、134 位及び 164 位のリジン残基に結合した位置異性体は、100ng/mL を最高濃度とした 5 倍希釈系列において抗ウイルス活性を有していることが確認された (IC₅₀ 値 (平均値 \pm SE) : 0.053 \pm 0.02~0.671 \pm 0.05ng/mL)。本薬標準物質の IC₅₀ 値 (平均値 \pm SE) は 0.052 \pm 0.02ng/mL であった。位置異性体及び本薬標準物質について細胞毒性は認められなかった。なお、標準物質の活性が各位置異性体の活性から考えて低いように思われたが、この点について申請者は、本試験は HCV-RNA レプリコンの抑制作用を有することを確認するために実施したものであり、活性の厳密な比較を目的としたものではなかったためとし、抗ウイルス作用の測定系としてより適当な VSV-MDBK 細胞系において、各位置異性体の比活性とその存在比とを考えると標準物質の活性とほぼ等しくなることから、本薬の抗ウイルス活性は位置異性体の活性の総合であると結論している。

(4) 一般薬理試験

本薬の皮下投与又は静脈内投与による一般症状並びに行動、中枢神経系、自律神経及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響について、マウス、ラット、モルモット及びサルにより検討された。

サルの 6,750 μ g/kg の単回皮下投与により、投与 2~3 日目に立毛が、2~4 日目に歩行異

常が認められた。600 μ g/kg の 4 週間連続皮下投与では、1 例で投与 12 日目に一般症状の悪化による四肢冷感、軽度の歩行失調、無関心、行動抑制がみられ、臨床検査の結果、貧血、白血球減少、GOT (AST) /GPT (ALT) /ロイシンアミノペプチダーゼ等の上昇や体重減少が認められたが、11 日間の休薬後に再投与しても症状の再現は認められなかった。

麻酔サルにおいて、6 μ g/kg の単回静脈内投与により、投与後 30 分に心拍数の増加と Q-T 間隔の短縮が認められたが、軽度な変化であり用量反応性も認められないとされた。また、無麻酔サルに 4 週間反復皮下投与（最高用量：562.5 μ g/kg/回、週 2 回投与、又は最高用量：600 μ g/kg/日、連日投与）では、心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。

水及び電解質に対して、6 μ g/kg 以上の単回皮下投与では生理食塩液負荷ラットの投与 0 ~3 時間の尿量を減少させたが、軽度な変化であり用量反応性も認められておらず、尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 排泄量並びに pH に影響を与えなかった。サルによる 4 週間反復皮下投与（最高用量：562.5 μ g/kg/回、週 2 回投与、又は最高用量：600 μ g/kg/日、連日投与）では尿検査に影響を認めなかった。

その他、特記すべき事項は認められていない。

2) 審査センターにおける審査内容

(1) 抗ウイルス活性の検討について

審査センターは、*in vitro* での VSV に対する効果についてウシ腎臓上皮由来 MDBK 細胞で実施されていることについて、ヒト由来細胞等他の細胞で実施した結果があれば提示するとともに、本薬の抗ウイルス活性について種差がないか考察することを求めた。

申請者は以下のように回答した。

1) VSV に対する抗ウイルス作用

ヒト由来細胞等他の細胞で検討した経験はない。rIFN α -2a がウシ腎臓上皮由来細胞においてもヒト細胞とほぼ同様の活性を示したことから、本薬では VSV を感染させた MDBK 細胞で実施した。

2) 抗ウイルス活性における種差

本薬は PEG 化により受容体への親和性が低下したが、rIFN α -2a と同じ受容体に結合することから、抗ウイルス活性における種差は基本的には rIFN α -2a と同じと推察される。IFN の抗ウイルス活性には種差があり、rIFN α -2a はヒト由来細胞のほか、サル、ウシ及びモルモット由来細胞で抗ウイルス活性を示したが、マウス、ハムスター、ウサギ、イヌ等に由来する細胞では示されなかった。本薬についても rIFN α -2a 同様ヒト由来細胞等に抗ウイルス活性を示すと推察される。

審査センターは、HCV-RNA レプリコンをトランスフェクションした Huh-7 細胞における試験、T98G 細胞の脳心筋炎ウイルス感染系、MDBK 細胞の VSV 感染系及び Daudi 細胞における IFN 受容体結合試験において、本薬は rIFN α -2a と比較して弱いものの抗ウイルス活性及び受容体結合能を示したことから、ヒト細胞において本薬が抗ウイルス活性を

有する可能性があることは理解する。しかしながら、IFN では種差のみならず細胞株の違いや文献等によっても活性の違いが認められていることから、十分な検討がなされるべきであったと考える。

(2) 作用の持続性について

審査センターは、サルにおける 2',5'-AS 活性誘導について、PEG 化により半減期が顕著に延長しているとしたことについて、示された結果からはそのように理解できないことから、申請者がその判断に至った根拠について説明することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬では rIFN α -2a の約 1/10 の用量で同程度の 2',5'-AS 活性が得られた。これは rIFN α -2a が投与後約 4 時間 (T_{max}) で C_{max} に達し、約 9 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で消失していくのに対し、本薬では T_{max} が約 23 時間、 $t_{1/2}$ が 143 時間と、親化合物に比べて薬物動態の改善がなされたことによる。すなわち、rIFN α -2a ではプロテアーゼによる分解及び尿中への排泄により薬物の血中からの消失が早いのに対し、本薬では PEG 化によりこれら経路による消失が抑制された結果、低用量でも血中濃度の持続が可能になったものと推察される。

審査センターは、薬物動態による結果から本薬の持続性を説明している本回答については理解するが、抗ウイルス作用の指標として 2',5'-AS 活性を使用した根拠として「IFN の作用機序の詳細は不明であるが、2',5'-AS は C 型慢性肝炎の治療における IFN の効果の指標となっている」ことを挙げているのであれば、サルによる *in vivo* 試験において 2',5'-AS 活性の点でも本薬の持続性が説明できるはずである。そこで、本試験で使用した用量の設定根拠及び本試験結果から持続性を説明することの妥当性について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本試験における用量設定の根拠として、高用量は試験実施当時供給可能であった最高濃度から設定し、低用量はその約 1/10 とした。また、rIFN α -2a の濃度は本薬と同じタンパク量に設定した。また、2',5'-AS の持続性については、rIFN α -2a 及び本薬による 2',5'-AS 活性上昇の持続時間には明らかな差が認められず、2',5'-AS 活性の誘導についてもほぼ同様であった。

審査センターは、上記回答及び *in vitro* における抗ウイルス活性が rIFN α -2a より本薬の方が弱く、持続性を説明するためには同用量で比較することが必ずしも妥当であるとは思われないこと及び 2',5'-AS 活性を指標とした場合の PEG 化の有無による持続時間の差が明確ではなかったこと等から、提出された薬理に関する資料からは PEG 化することにより抗ウイルス作用が持続されたとするのは適当ではないと考える。作用の持続については薬物動態における検討結果からも総合的に判断する事が妥当であると考え。

(3) 臨床で認められている副作用について

審査センターは、臨床で認められている副作用（うつ、血小板数減少、好中球数減少等）

について薬理的に考察することを求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬投与によりうつ、血小板数減少、好中球数減少等が臨床試験で認められているが、本薬にのみ発現する副作用とは考えにくい。薬理作用や毒性は rIFN α -2a に基づくものと思われる。

① うつ症状

IFN 製剤の投与は臨床試験や治療において中枢神経系 (CNS) の副作用が発現することが知られており、本薬でもうつ症状を含む CNS の副作用が発現している (ト項参照)。動物による一般薬理試験及び毒性試験で認められた歩行異常、四肢冷感、軽度歩行失調、無関心及び行動抑制は、いずれも一般状態の悪化に関連したものであり休薬により回復している。また、ラット、マウスにおいて本薬は CNS に影響しないことが確認されており、さらに rIFN α -2a も脳波を含め CNS に影響を及ぼさない (鬼頭他. 基礎と臨床 1985; 19: 240-248)。

本薬投与によるうつ様症状に関して非臨床試験では検討していないが、rIFN α -2a を含む IFN α をマウスに投与したところうつ様症状 (強制水泳試験での不動化時間延長) を発現し、この症状は抗うつ薬である imipramine 併用により拮抗されることが報告されている (Makino M, et al. Eur J Pharmacol 1998; 356: 1-7)。IFN 投与によるうつ発現の詳細な作用機序は必ずしも明確になった訳ではないが、i)モノアミン作動性神経系の変化 (中枢セロトニン作動性神経系の機能変化、中枢ドパミン作動性神経系の機能低下、中枢ノルアドレナリン作動性神経系の機能低下)、ii)興奮性アミノ酸誘発反応の抑制、iii)視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系の機能亢進及び iv)その他 (サイトカインの誘導等) が総合的に関与し、うつ症状が発現したものと推定される。

② 血小板数減少、好中球数減少等

本薬の造血系に対する影響は詳細に検討していないが、サルによる毒性試験において、本薬 6,750 μ g/kg の単回皮下投与で白血球数が、562.5 μ g/kg 以上の週 2 回 4 週連続皮下投与で白血球数及び血小板数が、15 μ g/kg 以上の週 2 回 13 週連続皮下投与で白血球数が、50 μ g/kg 以上で血小板数が、15 μ g/kg 以上の 4 週連日皮下投与で白血球数、血小板数及び網赤血球数が、600 μ g/kg 以上で赤血球数、血色素量及び血球容積がそれぞれ減少したが、投与中止によりいずれも回復した。

また、IFN による血球系減少の作用機序について、文献を基に考察した。

i) IFN による骨髄抑制作用

IFN は *in vitro* で造血幹細胞系コロニー形成を抑制し、骨髄抑制作用を示すとの報告があり (Mazur EM et al. J Interferon Res 1986; 6: 199-206)、永山らは C 型慢性肝炎患者で IFN α 投与前後の末梢血並びに骨髄血所見を検討した結果、骨髄細胞レベルで DNA 合成が阻害され、血球減少が生じたと推定している (永山他. 肝臓 1998; 39: 895-900)。また、Wang らは *in vitro* 試験で IFN α が thrombopoietin 誘発による巨核球の発達・成長を抑制するとともに、thrombopoietin のシグナリングを抑制すると考えられている SOCS-1 gene

の mRNA を発現する事を報告し (Wang Q, et al. Blood 2000; 96: 2093-2099)、これらの結果が、IFN α 投与による血小板減少の 1 つの可能性を示唆している。

ii) IFN による体内分布状態の変動作用

臨床試験において、IFN α の単回筋肉内投与により投与直後に認められた白血球減少率は、IFN 投与量に比例していた (日野他 肝胆膵 1993; 27: 225-234)。白血球分画については、変動幅が大きかったリンパ球数と好中球数のうち、好中球数の変動の方が軽度であった。IFN α 投与後の白血球の経時的変動から、IFN α は主にリンパ球に作用すると考えられ、好中球の動きはむしろリンパ球減少に付随した反応性変化であり (日野他 肝胆膵 1993; 27: 225-234)、骨髓生検でも白血球系の顕著な抑制効果は認められていないことから (日野 臨床と研究 1994; 71: 1488-1495)、好中球の増加は血管内分布変化により末梢血中に動員された結果によるものであろうと推察している。

なお、IFN 製剤投与により、自己免疫性の血小板減少症の可能性も報告されており (Vial T, Descotes J. Drug Safety 1994; 10: 115-150)、完全には否定できないものの、臨床試験成績などから自己免疫性の血小板減少症の可能性は低いものと思われる。

審査センターは、回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1) 提出された資料の概要

(4) 吸収

雌ラットに $8 \times 10^6 \text{U/kg}$ の rIFN α -2a ($40 \mu \text{g/kg}$) 及び本薬 ($560 \mu \text{g/kg}$) (注: 力価はホ項「1)(1)①の抗ウイルス試験」の結果から算出したものであり、本薬で規格設定されている力価表示とは異なる) を単回静脈内投与した時、血清中 IFN 活性 (抗ウイルス活性) の $t_{1/2}$ は、それぞれ 2.1 時間及び 15.0 時間であった。

雌ラットに $8 \times 10^6 \text{U/kg}$ の rIFN α -2a ($60 \mu \text{g/kg}$) 及び本薬 ($850 \mu \text{g/kg}$) (注: 力価はホ項「1)(1)①の抗ウイルス試験」の結果から算出したものであり、本薬で規格設定されている力価表示とは異なる) を単回皮下投与した時、rIFN α -2a 投与時の血清中 IFN 活性は投与後 1 時間に最高値を示し 10 時間では検出限界未満となったのに対し、本薬投与時の血清中 IFN 活性は投与後 24 時間に最高値を示し、その後 48 時間においても活性が持続していた。

雌サルに本薬 300 及び $2250 \mu \text{g/kg}$ を単回皮下投与した時、血清中未変化体濃度はそれぞれ投与後 23 及び 28 時間で最高値 (C_{\max} : 2,574 及び 30,696 ng/mL) に達した後、単一指数関数的に減少し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 143 及び 186 時間であった。rIFN α -2a を $2,250 \mu \text{g/kg}$ 単回皮下投与後の血清中未変化体濃度は、4.4 時間で C_{\max} (1,022 ng/mL) に達した後 9.3 時間の $t_{1/2}$ で減少した。本薬 $2,250 \mu \text{g/kg}$ 投与後の分布容積は、rIFN α -2a 同用量投与後の約 1/4 であった。

雌雄サルでの 4 週間反復投与毒性試験 (15、187.5、 $562.5 \mu \text{g/kg}$ 、週 2 回皮下投与) に

において血清中未変化体濃度が測定されており、投与 1 日目の 187.5 μ g/kg 及び 562.5 μ g/kg 投与群の C_{max} 及び AUC は、15 μ g/kg 投与群に比し用量比以上の増加が認められたが、187.5 μ g/kg 及び 562.5 μ g/kg 投与群の間では用量の増加にほぼ比例した C_{max} 及び AUC の増加が認められた。投与 26 日目における 15 μ g/kg 投与群の C_{max} 及び AUC は、投与 1 日目と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍に増加したが、187.5 μ g/kg 及び 562.5 μ g/kg 投与群の C_{max} 及び AUC は、投与 1 日目の値と比べ低下し、AUC は投与 1 日目の 1/10 以下であった。なお、投与期間の終了時には総てのサルで高い抗体価が認められた。

雌雄サルでの 4 週間反復投与毒性試験 (15、100、600 μ g/kg、週 7 回連日皮下投与) において血清中未変化体濃度が測定されており、投与 1 日目の 100 μ g/kg 及び 600 μ g/kg 投与群の C_{max} 及び AUC は、15 μ g/kg 投与群と比し用量比より約 30~40%高い値を示し、100 μ g/kg 及び 600 μ g/kg の間では用量の増加にほぼ比例した増加が認められた。投与 8 日目の C_{max} 及び AUC は、総ての投与群において、それぞれ投与 1 日目の 7~8 倍及び 11~12 倍高い値を示した。 C_{max} 及び AUC に性差は認められなかった。各投薬群の投与 24 時間後の血清中未変化体濃度は、投与 8 日目ないし 11 日目まで増加したが、その後低下した。血中抗体は投与 16 日目の検査で認められ (15 μ g/kg 群 : 1/10、100 μ g/kg 群 : 6/10、600 μ g/kg 群 : 6/9)、最終投与時には各投薬群のほとんどのサルで認められた (15 μ g/kg 群 : 9/10、100 μ g/kg 群 : 9/10、600 μ g/kg 群 : 10/10)。

雌雄サルでの 13 週間反復投与毒性試験 (15、50、150 μ g/kg、週 2 回皮下投与) において、投与 1、15、29、57 及び 85 日目の血清中未変化体濃度が測定されている。投与 29 日目までの血清中 C_{max} 及び AUC は投与 1 日目と比較して低い値を示したが、投与 57 及び 85 日目での血清中 C_{max} 及び AUC は、29 日目と比較して上昇が認められた。申請者は、本試験で用いた測定法 (Competitive immunoassay 法) においては、血清中に共存する過剰の遊離抗 IFN 抗体が測定系に干渉作用を及ぼすことから、投与 57 及び 85 日目では見かけ上測定値の上昇が認められたと考察している。なお、臨床サンプルの測定には、より特異的で感度の高い測定法 (Sandwich ELISA 法) が用いられた。

(5) 分布

(注 : (2)、(3)及び(4)項では、用量を PEG-IFN としての質量で表記する)

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 (0.32MBq、6.1mg/kg に相当) を単回静脈内投与した時、投与後 0.5 時間における放射能は各組織に分布し、肺、副腎、腎臓、肝臓、骨髄が主であったが、各組織への放射能の分布は少なく、血中放射能濃度を超える組織はなかった。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬(0.22MBq、4.2mg/kg に相当)を単回皮下投与した時、血清中未変化体濃度が C_{max} 付近となる投与後 24 時間において、放射能は各主要組織に分布し、腎臓、肺、脾臓、副腎、肝臓及び骨髄が主であったが、全体的に放射能の分布は少なく、皮膚 (投与部位を含む) 以外では主排泄組織と考えられる腎臓が唯一血中を超える放射能濃度を示した。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 (0.89MBq/kg、5.4mg/kg に相当) を 1 日 1 回単回及び反

復皮下投与した時、投与後 24 時間において血中放射能レベルを超える組織は、投与部位とその近接した部位に位置する褐色脂肪を除くと、腎臓及び 3 日間以上反復投与した個体の脾臓であった。その他、骨髄、肺及び肝臓の放射能が高かったが、脳、筋肉及び精嚢の放射能は低いレベルであった。全血及び組織中放射能濃度は 5 日間反復投与された個体で、単回投与した個体に比較して増加していたが、一部の組織を除いて、組織/血液中の放射能の比率は、投与を受けた回数にかかわらず同様であった。一方、高用量の非標識の本薬 (17mg/kg) を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与した後 5 日目に¹⁴C 標識した本薬 (0.89MBq/kg、5.4mg/kg に相当) を皮下投与した時、血液及び複数の組織中放射能濃度は単回投与した個体での放射能濃度の 2 倍を超えたが、組織中/血中の放射能濃度比はほぼ同様であった。

妊娠 13 日目のラットに¹⁴C 標識した本薬 (1.13MBq/kg、6.5mg/kg に相当) を単回皮下投与した時、血清中及び血漿中の放射能は投与後 48 時間で最高濃度 (23.9 及び 23.6 μ g eq./g) に達した後、緩やかに減少した。各組織中の放射能はほとんどが投与後 96 時間で最高値に達し、主として腎臓及び胎盤において高く、それぞれ 25.6 及び 25.4 μ g eq./g であった。その他、子宮 (12.3 μ g eq./g)、脾臓 (7.3 μ g eq./g)、乳腺組織 (5.4 μ g eq./g) 及び肝臓 (5.3 μ g eq./g) での濃度が比較的高かったが、胎児の放射能濃度は低かった (0.0389 μ g eq./g)。各組織中からの放射能の消失も血清 (血漿) と同様、緩やかであった。一方、妊娠 18 日目のラットに¹⁴C 標識した本薬 (1.13MBq/kg、6.5mg/kg に相当) を単回皮下投与した場合においても、胎盤 (29.8 μ g eq./g)、血清 (17.2 μ g eq./g) 及び腎臓 (16.6 μ g eq./g) の放射能濃度が高かったが、胎児への放射能の移行はほとんど認められなかった。血清中、腎臓及び胎盤の放射能のうちそれぞれ 98%以上、81.7~91.5%及び 95%以上がトリクロロ酢酸 (TCA) 処理により沈殿し、タンパク質由来であることが示唆された。また、投与後 24 時間での組織分布は、雄ラットに皮下投与した際の投与後 24 時間の分布パターンと類似していた。

妊娠 13 日目のラットに¹⁴C 標識した本薬 (1.13MBq/kg、6.5mg/kg に相当) を単回皮下投与し、投与後 6、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間のオートラジオグラムを検討した時、皮下投与後の血清中放射能濃度は緩やかに上昇し、投与後 48 時間で最高濃度 (24.2 μ g eq./g) に達した後、緩やかに減少した。一方、各組織においては、組織計数法の結果同様、放射能は緩やかに各組織中に分布し、最も高い放射能は腋下リンパ節 (皮下投与部位に近接した部位) で検出され、投与後 72 時間で 55.8 μ g eq./g であり、次いで羊膜で 48~168 時間において高い放射能 (27.4~40.9 μ g eq./g) が認められた。胎児と羊水の放射能は、測定したすべての時間において定量限界未満であった。ほとんどの組織中放射能は、投与後 168 時間には低下したが、その時点においても、多くの組織で十分検出可能な放射能が認められた。

(6) 代謝

雄ラットに¹⁴C 標識した本薬 (0.17MBq、3.2 mg/kg に相当) を単回静脈内及び皮下投与し、投与後 0-6 時間、6-24 時間、3、6、9 及び 12 日の尿の一部を TCA と混合した時、

静脈内及び皮下投与とも、0-6 時間尿で 53~75%、それ以降の尿で 64~80%が TCA に不溶で、タンパク質由来と結論された。投与直後と 1 日以降でその割合は同様であり、申請者は本薬の代謝パターンが投与後 12 日間にわたってほとんど変化しないと判断している。また、0-6 時間尿のタンパク質由来放射能について、SDS-PAGE と Autoradioluminography を組み合わせて解析されており、検出された放射能のうち 50%以上が¹⁴C標識した本薬の標準品と同じ分子量位置に泳動され、未変化体であることが示唆された。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 (0.32MBq、6.1 mg/kg に相当) を単回静脈内投与後 0.5 時間及び本薬 (0.22MBq、4.2mg/kg に相当) を単回皮下投与後 24 時間の血清中放射能のうち、それぞれ 98%及び 99%が TCA に不溶で、タンパク質由来と結論された。この結果より、申請者は本薬の PEG 部分と IFN 間のアミド結合は生体内において安定であることが示唆されたと考察している。また、静脈内投与後 0.5 時間の肝臓ホモジネートについて、Immunoprecipitation と SDS-PAGE により解析されており、¹⁴C標識した本薬の標準品と同位置に展開する放射能が認められた。さらに、Western Blotting 法により、肝臓サンプルの放射能と同じ位置に免疫反応性の IFN の存在が確認されたが、SDS-PAGE を行ったところ rIFN α -2a の 19kDa の位置には放射能又は免疫染色は検出されなかったことから、PEG が脱離したものは存在しないことが示唆された。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 (0.89 MBq/kg、5.4 mg/kg に相当) を皮下に単回及び反復投与した試験並びに非標識の本薬 17mg/kg を 4 日間反復皮下投与した後 5 日目に¹⁴C標識した本薬 (0.89MBq/kg、5.4mg/kg に相当) を皮下投与した試験において、血清及び尿の一部について、TCA 処理、SDS-PAGE 及び Western Blotting 法により解析がなされている。試験期間を通じて、血清中放射能の 98.4 \pm 1.2%、尿中放射能の 73.5 \pm 5.7%が TCA に不溶であり、タンパク質由来の物質と判断された。また、¹⁴C標識及び非標識の本薬投与後の尿について、SDS-PAGE で分離後、ヨード染色 (PEG 由来バンド識別) 及びクマシー染色 (タンパク質由来バンド識別) をした結果、尿中には遊離の PEG と未変化体が共に認められたが、PEG が脱離した遊離の rIFN α -2a は検出されなかった。

非標識の本薬 4.8mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下及び静脈内投与した時の毎日の血清について SDS-PAGE を行い、ヨード染色した結果、主なバンドは本薬標準品の分子量位置と一致し、ラットでは未変化体が少なくとも 7 日間の反復投与期間を通して血清中に存在することが示された。反復静脈内投与時における血清中の未変化体バンドの濃淡は 2 日目 (48.5 時間) ~6 日目 (144.5 時間) で変化を示さず、申請者は、本薬はラットに反復静脈内投与した時に蓄積性を示さないことが示唆されたと考察している。一方、反復皮下投与時における血清中の未変化体バンドの濃さは連日投与で増加した。申請者は、本薬が皮下投与後投与部位から緩徐に持続的に吸収されたためと考察している。また、SDS-PAGE で分離後の血清中タンパクを Western Blotting 法を用いて、抗 IFN α -2a 抗体にて検出した結果、本薬を投与したラット血清からは PEG が脱離した遊離の rIFN α -2a は検出されなかった。また、本薬を投与したラット血清からは遊離の PEG 分子も検出できなかった。

以上の結果より、申請者は、本薬はラット血清中においては少なくとも 7 日間の反復投与期間を通して未変化体として存在し、尿中には分岐 PEG 分子と未変化体が排泄されると判断している。また、遊離の PEG は血清中に検出されず、PEG が脱離した遊離の rIFN α -2a は血清中にも尿中にも検出されなかったことから、本薬は少なくとも一部は未変化体のまま尿中に排泄されるが、残りは腎臓において代謝分解されて、遊離した PEG 部分はそのまま尿中に排泄され、IFN 部分は全身循環に戻ることなく、通常の IFN の代謝分解過程同様、腎臓においてさらに小分子に分解され、尿中に排泄されると考察している。

(7) 排泄

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 (0.17MBq、3.2mg/kg に相当) を単回静脈内又は皮下投与した時、両投与経路とも投与初日から尿中への放射能の排泄が認められ、1 日あたりの排泄は総投与量の 7%を超えることはなく、14 日目においても 1%以上の排泄が確認された。投与後 14 日目までに、静脈内及び皮下投与において、それぞれ尿中に総投与量の 51%及び 35%、糞中に 9.6%及び 4.3%が排泄され、いずれの投与経路においても総排泄放射能のうちの 80%以上が尿中であつた。組織中放射能 (屍体を含む)を合わせた回収率は静脈内投与で 94%、皮下投与で 90%であつた。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 (0.89MBq/kg、5.4mg/kg に相当) を単回及び反復皮下投与した試験並びに非標識の本薬 17 mg/kg を 4 日間反復皮下投与した後、5 日目に¹⁴C標識した本薬 (0.89MBq/kg、5.4mg/kg に相当) を皮下投与した試験において、尿糞中への放射能の投与量に対する排泄率は、単回投与時及び連日投与の総ての日においてほぼ一定であつた。

妊娠 13 日目のラットに¹⁴C標識した本薬 (1.13MBq/kg、6.5mg/kg に相当) を単回皮下投与した時、投与後 168 時間 (7 日目) で、尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 14.3%及び 11.2%の放射能が排泄された。

分娩後 7~9 日目の授乳ラットに¹⁴C標識した本薬 (1.13MBq/kg、6.5mg/kg に相当) を単回皮下投与した時、乳汁中及び血漿中放射能濃度はいずれも投与後 48 時間で最高濃度 (1.53 μ g eq./g 及び 40.4 μ g eq./g) に達した後、ほぼ同様な推移で消失し、乳汁中放射能と血清中放射能の AUC を比較すると、乳汁中の放射能は血清中の約 1/25 と低かつた。また、乳汁中放射能のうち 70.8~97.3%は TCA に不溶であつた。

(8) ヒトにおける薬物動態

日本人健康成人男性 36 名を対象に、本薬 90、180 及び 270 μ g を単回皮下投与した国内第 I 相試験 (JP15722 試験、評価資料ト-1) において、薬物動態学的及び薬力学的検討がなされている。本薬 90、180 及び 270 μ g の皮下投与後、血清中未変化体濃度はそれぞれ 72 時間 (n=11)、71 時間 (n=11) 及び 73 時間 (n=12) で最高値に達した後、緩やかな一相性の消失を示し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 40 時間 (n=10)、33 時間 (n=11)、43 時間 (n=12) であつた。 C_{max} はそれぞれ 6.56 ng/mL (n=11)、10.7ng/mL (n=11) 及び 20.4ng/mL (n=12)、

AUC はそれぞれ 1000ng·hr/mL (n=10)、1530ng·hr/mL (n=11) 及び 3,100ng·hr/mL (n=12) であった。申請者は、AUC について回帰分析を行ったところ、3 用量群において直線性が得られ ($r=0.619$)、投与量補正した AUC 値の平均値についても 3 用量群間で統計学的な有意差が認められなかったことから、本薬の体内動態は線形性を示すと結論している。一方、薬力学的指標である血清中 2',5'-AS 活性推移について、全被験者における 2',5'-AS 活性の投与前値は 67.8pmol/dL であり、各投与群とも投与後 24 時間には投与前の約 4~5 倍に達し、48~168 時間にかけて 7 倍以上に上昇した。この上昇率は、90 μ g 投与群ではやや低く推移するものの 180 μ g 投与群及び 270 μ g 投与群はほぼ同様であった。その後、2',5'-AS 活性は緩やかに低下したが、336 時間後においても投与前の約 3 倍の値を示した。本薬投与後 336 時間までの 2',5'-AS の投与前値からの増加 (%) 曲線下面積 (ABEC_{336hr}) は、いずれの用量でもほぼ同じであり非線形性であることが示された。

欧米人健康成人男性を対象に実施された海外第 I 相試験 (P15330 試験、評価資料へー2-1) において、rIFN α -2a 3MIU (比活性から換算して約 15 μ g) 投与群 34 例を対照群とし、本薬 45 μ g (5 例)、135 μ g (32 例)、270 μ g (16 例) を投与した無作為化二重盲検漸増試験及び rIFN α -2a 18MIU 投与群 (5 例) のみのオープン (非盲検、非対照) 試験が実施され、本薬と rIFN α -2a の薬物動態が比較検討されている。本薬 135 μ g (n=24) 及び 270 μ g (n=14) を単回皮下投与後の血清中未変化体濃度は、それぞれ 76 時間 (24~144 時間) 及び 73 時間 (12~120 時間) で最高値に達したのに対し、rIFN α -2a 3MIU (n=34) 及び 18MIU (n=5) を単回皮下投与後の t_{max} はそれぞれ 10 時間及び 11 時間であり、本薬 135 μ g 投与群及び 270 μ g 投与群での $t_{1/2}$ はそれぞれ 104 時間及び 69 時間であったのに対し、rIFN α -2a 3MIU 投与群及び 18MIU 投与群ではそれぞれ 9 時間及び 8 時間であった。また、本薬 135 μ g 投与群及び 270 μ g 投与群での全身クリアランス (CL/F) はそれぞれ 127.7mL/hr 及び 278.6 mL/hr であったのに対し、rIFN α -2a 3MIU 投与群及び 18MIU 投与群ではそれぞれ 11,836mL/hr 及び 16,824mL/hr であり、本薬 135 μ g 投与群及び 270 μ g 投与群での消失期分布容積 (V_z/F) はそれぞれ 16.4L 及び 20.0L であったのに対し、rIFN α -2a 3MIU 投与群及び 18MIU 投与群ではそれぞれ 137.6 L 及び 182.2 L であった。一方、薬力学的指標である血清中 2',5'-AS 活性推移について、いずれの投与群、投与量においても 2',5'-AS 活性は投与後 3~6 時間で上昇が認められたが、本薬投与群は rIFN α -2a 投与群に比し緩徐な活性減少を示し、1 週間 (168 時間) 以上の長期にわたって 2',5'-AS 活性が高いレベルで維持されることが示された。

欧米人健康成人男性 36 名を対象に、並行群間比較により本薬 90 μ g の単回静脈内投与及び 180 μ g の単回皮下投与した試験 (NP15762 試験、評価資料へー2-2) において、投与後 312 時間目までの AUC は、90 μ g 静脈内投与群で 816ng·hr/mL、180 μ g 皮下投与群で 1373ng·hr/mL であり、これをもとに算出した皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 84%であった。

日本人 C 型慢性肝炎患者 181 名を対象に、本薬 90 μ g 及び 180 μ g を 1 週間間隔で 24

週間連続皮下投与した国内第Ⅱ相試験（JV15724 試験、評価資料トー2）において、90 例（90 μ g : 33 例、180 μ g : 57 例）について薬物動態学的及び薬力学的検討がなされている。本薬投与後の血清中未変化体濃度について、90 μ g 投与群及び 180 μ g 投与群での初回投与時における C_{max} はそれぞれ 5.3ng/mL (n=33) 及び 11.9ng/mL (n=57)、AUC はそれぞれ 716ng \cdot hr/mL (n=33) 及び 1,612ng \cdot hr/mL (n=57) であり、24 週後における定常状態の C_{max} はそれぞれ 11.5ng/mL (n=27) 及び 24.4ng/mL (n=41)、AUC はそれぞれ 1,708ng \cdot hr/mL (n=27) 及び 3627ng \cdot hr/mL (n=41)、トラフ値 (C_{min}) はそれぞれ 8.7ng/mL (n=30) 及び 16.0ng/mL (n=48) であった。本薬は、1 週間の投与間隔でほぼ一定の血清中濃度に維持され、用量比例的に推移した。定常状態へは 4~8 週間で到達し、24 週時の曝露量は初回投与時と比較し約 2~3 倍になった。一方、薬力学的指標である血清中 2',5'-AS 活性推移について、全被験者における 2',5'-AS 活性の投与前値は 176pmol/dL であり、各投与群とも初回投与後 3 日目に投与前の約 3 倍に達し、以後 24 週間にわたって約 2~4 倍の活性値で維持された。90 μ g 投与群及び 180 μ g 投与群で活性値に差は認められなかった。

欧米人健康成人男性を対象に、若年者群（18-25 歳、平均 22 歳）12 例及び高齢者群（60 歳以上、平均 67 歳）12 例の被験者に本薬 180 μ g 単回皮下投与し、薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす年齢の影響を検討した試験（NP15580 試験、評価資料へー2-3）において、血清中未変化体濃度推移については、高齢者群では若年者群と比較して t_{max} 及び $t_{1/2}$ がそれぞれ 1.4 倍及び 1.8 倍に延長し、吸収速度が低下する傾向にあったが、AUC は 1.3 倍に増加する傾向が認められた。一方、2',5'-AS 活性については、最大増加値及び増加値の ABEC は高齢者では若年者群と比較してそれぞれ 0.7 倍及び 0.8 倍に低下した。

欧米人健康成人男女各 12 例に本薬 180 μ g を単回皮下投与し、性別による薬物動態への影響を検討した試験（NP15538、評価資料へー2-4）において、血清中未変化体濃度推移に明らかな性差は認められなかった。また、この試験結果と国内第Ⅰ相試験（JP15722 試験）での 180 μ g 投与群との比較が検討されており、平均値では欧米人の血清中未変化体濃度推移がやや日本人を上回る傾向は認められるものの、個体間変動の範囲はほぼ重なっていた。

欧米人健康成人男性 6 例及び腎機能障害を有する男性被験者 24 例を対象に、クレアチニンクリアランス(CL_{cr})によって、各 6 例ずつ 5 群（グループ 1 : CL_{cr} ; 100mL/min 以上、グループ 2 : $100 > CL_{cr} > 80$ mL/min、グループ 3 : $80 \geq CL_{cr} > 60$ mL/min、グループ 4 : $60 \geq CL_{cr} > 40$ mL/min 及びグループ 5 : $40 \geq CL_{cr} > 20$ mL/min)に分け、本薬 90 μ g を単回皮下投与した試験（NP15579 試験、評価資料へー2-5）において、薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす腎機能の影響が検討されている。血清中未変化体濃度推移について、 CL_{cr} が 20mL/min を超える例に関しては、 CL_{cr} に相関した明らかな薬物動態変化は認められなかった。血清中 2',5'-AS 活性推移については、重度の腎障害を有するグループ 5 で、それ以外の群と比較すると最大増加値は約 1/2 であり、増加値の ABEC も低下した。

血液透析下の欧米人腎不全患者 24 例を対象に、本薬 45、90、135 及び 180 μ g を単回皮

下投与した試験（NR16081 試験、評価資料へー2-6）において、薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす腎機能の影響が検討されている。血清中未変化体濃度推移について、45～180 μg の用量範囲で C_{max} 及び AUC は用量増加に伴い比例的に増加したが、透析患者では健康成人と比較して CL/F が約 25～45%減少しており、透析患者に 135 μg 投与した時の AUC（1667ng·h/mL）は健康成人に 180 μg 投与した時の AUC とほぼ同程度の値であった。血清中 2',5'-AS 活性推移については、健康成人での試験結果と比較して増加値は低く、最大ピークも明確ではなく、ほぼ一定の値で推移した。申請者は、透析患者ではサンプル中の尿素やクレアチニン等が 2',5'-AS 活性の測定に影響を及ぼし、正確に測定されない可能性があると考えられている。

欧米人非喫煙健康成人男性 16 例を対象に、CYP3A4 の特異的基質である dapsone 100mg、CYP2D6 の特異的基質である debrisoquine 10mg、CYP2C19 の特異的基質である mephenytoin 100mg、CYP1A2 の特異的基質である theophylline 125mg 及び CYP2C9 の特異的基質である tolbutamide 500mg の 5 種類のプローブ薬を同時に経口投与し、CYP2D6 及び CYP2C19 の extensive metaboliser と確認された 14 例について、2 週間の休薬後、本薬 180 μg を 1 週間間隔で 4 回皮下投与し、4 回目投与の翌日に上記の 5 種類の併用薬を再度投与した試験（NP15581 試験、評価資料へー2-7）を実施し、本薬併用前後の薬物動態を比較することによって、本薬のチトクロム P-450（CYP）分子種への影響が検討されている。dapsone、debrisoquine、mephenytoin 及び tolbutamide の血清中未変化体濃度推移並びに dapsone、debrisoquine 及び mephenytoin の尿中未変化体及び代謝物濃度には、本薬併用による影響は認められなかったが、theophylline の血清中未変化体濃度推移の AUC は本薬反復投与前と比べ 24%上昇した。以上の結果より、申請者は、本薬が CYP1A2 によって代謝される薬物の血中濃度を上昇させる可能性があることから、併用には注意が必要であり、特に theophylline との併用においては適切な投与設計が必要であると判断している。

申請製剤は臨床試験用製剤と処方は同じであるが、原薬の製造場所（申請製剤は 、臨床試験用製剤は ）及び製造スケールが異なることから、米国での承認申請後、FDA より申請製剤及び臨床試験使用製剤間の生物学的同等性試験が要求され実施したところ、同等性は示せなかった。その原因として、臨床試験用製剤に用いた原薬ロット間における PEG 結合位置異性体組成の相違が考えられたことより、位置異性体の抗ウイルス活性及び血清中薬物濃度測定法の ELISA 法での反応性が検討された。本薬において、PEG が結合する rIFN α -2a のリジン残基との結合部位の相違によって、主として 4 種類の位置異性体（31位：位置異性体 1、134 位：同 2、131 位：同 3 及び 121 位：同 4）が存在することが確認されているが、抗ウイルス活性をタンパク質当たりの比活性で比較すると相違が認められ、位置異性体 > > \approx > \approx の順であり（位置異性体 は微量成分である）、位置異性体 1 と位置異性体 4 との比活性では約 倍の差があった。また、血清中薬物濃度測定法の ELISA による反応性にも違いが認められ、位置異性体 >

≡ > ≡ > の順であり、位置異性体 1 と位置異性体 4 とでは約 倍の差があった。そこで、位置異性体組成が市販用製剤と同様な臨床試験用製剤を用いて生物学的同等性試験を再度実施した結果、同等性が示された。なお、国内第 I 相試験 (JP15722 試験) で用いた 270 μg 製剤において位置異性体 の組成が低い原薬ロットが一部用いられていたが、これに伴う影響は認められていないとされている。また、国内第 II 相臨床試験 (JV15724 試験) 使用製剤の原薬ロットは、申請製剤と製造場所が共通であり、同様の位置異性体組成であることが確認されている。

2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬投与後の分布に関して、rIFN α-2a と比較して PEG 化に伴う相違があるのか説明を求めた。

申請者は、本薬をラットに単回投与した時の放射能の組織分布と過去に実施した rIFN α-2a をラットに単回投与した時の放射能の組織分布を比較し、以下のように回答した。

両試験は同じ試験計画で実施しておらず、実施時期、施設、標識体の種類 (rIFN α-2a は ¹²⁵I、本薬は ¹⁴C)、投与経路の違い (rIFN α-2a は筋肉内投与、本薬は皮下投与) 及び測定した組織の違い等条件は異なるが、組織分布パターンについての比較は可能であると思われる。血中と同等又は上回る放射能分布を示した組織は、rIFN α-2a では甲状腺及び腎臓であった。このうち非常に高い分布を示した甲状腺は、標識体 (¹²⁵I) が甲状腺のヨード含有タンパク質に特異的に取り込まれたためであると考えられる。一方、本薬では皮膚が高い放射能を示し、次に腎臓が比較的高い分布を示した。皮膚の放射能値が非常に高かったのは投与部位付近であったためと考えられる。本薬及び rIFN α-2a 共にこれらの組織以外の組織への移行は少なく、分布パターンの点では類似している。なお、両薬とも腎臓において血中を超える濃度を示した理由は、腎臓が両薬の代謝、排泄に寄与する組織であるためと推察される。

審査センターは、薬力学的指標として測定された血清中 2',5'-AS 活性推移に関して、薬物動態パラメーターとは異なり非線形性を示したことから、本活性を薬力学的指標とする妥当性について説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。

2',5'-AS 活性の上昇は IFN の抗ウイルス作用機序の一つを介しており薬力学的指標ではあるが、効果との関係では不明な点が多く、臨床効果のサロゲートマーカーとしての意義は薄いと考える。IFN 製剤が抗ウイルス作用を示す際には、二本鎖 RNA 依存性タンパク質リン酸化酵素、2',5'-AS 及び RNA 分解酵素 L などの酵素活性を介することが報告されており (Samuel CE. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 778-804)、中でもヒトの組織や末梢血単核球での 2',5'-AS 活性を介した機構は抗ウイルス作用に主に寄与しているとして注目されている。一方、感染ウイルスの遺伝子型を考慮した場合等、2',5'-AS 活性と抗ウイルス効果が必ずしも相関しないことも報告されており (Murashima S, et al. J Med Virol 2000; 62:

185-190 及び Pawlotsky JM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 320-324)、2',5'-AS 活性と治療効果に関する一定した見解は得られていない。ただし、臨床試験を計画していた当時(注: 本薬の臨床試験は海外で 1996 年に開始されている)では血清中 2',5'-AS 活性と抗ウイルス効果との相関や血清中 ALT との負の相関などを示した結果が多数報告されており (Baurouki FM, et al. *J Interferon Res* 1987; 7: 29-39 及び Giannelli G, et al. *J Interferon Res* 1993; 13: 57-60 等)、IFN の薬効発現の指標として一般的であった。また、第 I 相臨床試験では健康成人が対象であるため、本薬の抗ウイルス効果を予測し得る指標が必要であり、また日本人と外国人の薬力学的特性を比較検討する目的も併せて血清中 2',5'-AS 活性測定を設定した。海外第 I 相臨床試験 (NP15330) において、rIFN α -2a を 3MIU 及び 18MIU 投与したときの 2',5'-AS 活性は、本薬 45 μ g 投与時と同程度に推移し、本薬 135 μ g 及び 270 μ g 投与時ではより高い活性の維持を認めた。また、国内第 I 相臨床試験の成績では、本薬の薬物動態が 90~270 μ g まで線形性を示したのに対して、2',5'-AS 活性は非線形であった。このような関係は Emax モデルで説明可能であり、本薬の薬物動態及び薬力学データは、Emax モデルの一つである間接反応モデル (Indirect response model) を用いて解析可能であった。なお、国内第 II 相臨床試験 (JV15724) について本薬の有効性と 2',5'-AS 活性の関係を検討したところ、初回投与時の 2',5'-AS の ABEC は、投与終了後 24 週時に判定されたウイルス学的効果と相関していなかった。

審査センターは、高齢者、腎機能障害例及び腎不全例を対象に実施された臨床薬理試験結果 (NP15580 試験、NP15579 試験及び NR16081 試験) より、本薬の用量調節の必要性についてどのように判断したのか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。年齢による薬物動態への影響試験 (NP15580) では、高齢者群の 2',5'-AS 活性が若年者と比較すると低下していた。本薬における 2',5'-AS 活性は薬力学的指標ではあるものの、臨床効果との明らかな関係は認められておらず、薬物動態の方がより適した効果の指標と考えられる。NP15580 試験における本薬の薬物動態は、若年者群と比較すると高齢者群で吸収速度の低下などが認められたものの、C_{max} や AUC では著明な相違を認めていない。一方、海外第 III 相試験及び国内第 II 相試験について、非高齢者も含めた 571 例を対象としてロジスティック回帰により年齢に対する有害事象の発現率曲線を推定した結果、因果関係の否定できない重篤な有害事象や中止例は加齢に伴い有意な増加傾向が認められた。しかしながら、その推定曲線は 65 歳以上の高齢者において特に著しいリスクを示唆するものではないとし、年齢を理由とした初期用量調節は必要ないと考えられる。

腎機能障害による薬物動態への影響試験 (NP15579 試験) において、高度腎障害患者 (CL_{cr} が 20 から 40mL/min) では、腎機能が正常な被験者と比較すると 2',5'-AS 活性が低下している傾向が認められ、透析患者による薬物動態への影響試験 (NR16081 試験) においては、投与量にかかわらず 2',5'-AS 活性が不規則な推移を示した。高度腎障害患者における 2',5'-AS 活性の減弱化は本試験を除いて報告されていないものの、尿毒素物質の蓄積によっ

て病理生理学的な変化をもたらし、多くの生体内酵素活性が変化することが報告されている (Wills MR, Savory J. Ann Clin Lab Sci 1981; 11:292-9, Guarneri GF, et al. Kidney Int Suppl 1978; s26-30, Cheung AK, et al. Kidney Int 1996; 49: 1360-71 及び Goldberg IJ. Am J Kidney Dis 1993; 21: 87-90)。腎障害が本薬による 2',5'-AS 活性誘導を直接的に低下させるというデータは得られておらず、これらの酵素と同様、血清中 2',5'-AS も尿毒素物質によって活性が阻害され、測定結果として腎機能が正常な被験者よりも低い値が示されている可能性が考えられる。血液透析下にある腎不全患者での薬物動態への影響試験 (NR16081) では、血清サンプルが若干混濁していたが、Lipoprotein を除去した測定では酵素活性が減弱してしまうことから除去することができず、尿毒素物質が蓄積した血液での Lipoprotein 濃度が血清中 2',5'-AS 活性に影響している可能性が考えられる。したがって、腎障害患者における 2',5'-AS 活性は本薬の薬力学的指標として適切でないと考えられる。また、本薬の臨床効果の指標としては薬物動態が適しており、透析患者では初期投与量として 135 μ g を推奨するが、CL_{cr} が 20mL/min 以上の腎障害では本薬の薬物動態へ影響していなかったことから、用量調節は必要ないと判断した。しかしながら、高度腎機能障害患者や透析患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する情報は現段階では得られていないため、これらの患者に本薬を投与する際には予測できない蓄積性などの影響を避けるよう、投与初期に血液検査を行う等により慎重な観察を行うことが推奨される。

審査センターはこれらの回答内容は妥当と判断した。

ト. 臨床に関する資料

今回の申請にあたり、国内第 I 相単回投与試験 1 試験 (評価資料ト-1)、国内第 II 相臨床試験 1 試験 (評価資料ト-2)、海外臨床試験 5 試験 (参考資料ト-1~5) が提出された。

1) 提出された資料の概略

(9) 国内第 I 相単回投与試験 (治験番号 : JP15722) (評価資料ト-1)

健康成人男子 36 例を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討するために、単回投与試験が実施された。用法・用量として本薬 90 μ g、180 μ g 及び 270 μ g が設定され、各群 12 例に単回皮下投与が行われた。

主な有害事象は、発熱、頭痛、熱感、悪寒、CRP 上昇、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少及び筋肉痛であり、これらは用量依存的に増加した。重篤な有害事象は 270 μ g 群で 1 例 2 件認められ、右頸部リンパ節腫脹及び右頸部リンパ節の痛み (いずれも中等度) であった。

薬物動態はへ項「1)(5)ヒトにおける薬物動態」の項を参照のこと。

以上から、本薬 270 μ g までの忍容性があるとされた。

(10)国内第Ⅱ相臨床試験（治験番号：JV15724）（評価資料ト-2）

IFN による治療歴のない C 型慢性肝炎患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、 年 月より 年 月まで多施設共同無作為化並行群間オープン（非盲検）試験が実施された。用法・用量は、本薬 90 μg 又は 180 μg の皮下投与（週 1 回 48 週間）と設定され、対照群として rIFN α-2a を 9MIU 筋肉内投与（週 6 回 2 週間、その後週 3 回 22 週間）が設定された。HCV-RNA 量は、アンプリコア・モニター法（第 2 版；単位 KIU/mL）により測定された。

登録症例数は 241 例（90 μg 群 59 例、180 μg 群 122 例、rIFN α-2a 群 60 例）であったが、入院診療録紛失のため rIFN α-2a 群の 1 例が完全除外され、240 例（90 μg 群 59 例、180 μg 群 122 例、rIFN α-2a 群 59 例）が有効性解析対象症例（FAS）、未投与の 6 例を除外した 234 例（90 μg 群 57 例、180 μg 群 121 例、rIFN α-2a 群 56 例）が安全性解析対象症例とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了後 24 週時のウイルス学的効果（HCV-RNA 陰性化）（以下、SVR）は、本薬 90 μg 群 27.1%（16/59 例）（95%信頼区間:16.4-40.3）、180 μg 群 36.1%（44/122 例）（95%信頼区間:27.6-45.3）、rIFN α-2a 群 20.3%（12/59 例）（95%信頼区間:11.0-32.8）であった。ジェノタイプ別及びウイルス量別の SVR は以下に示す通りであった。

投与終了後 24 週時のウイルス学的効果

Genotype/ HCV-RNA定量(KIU/mL)	rIFNα-2a 9 MIU		本薬 90 μg		本薬 180 μg	
	N	+24週時ウイルス*	N	+24週時ウイルス*	N	+24週時ウイルス*
全症例	59	12 (20.3%)	59	16 (27.1%)	122	44 (36.1%)
1b						
<100	3	2 (66.7%)	6	3 (50.0%)	7	4 (57.1%)
100~<300	5	2 (40.0%)	7	2 (28.6%)	17	8 (47.1%)
300~<500	9	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	17	3 (17.6%)
500~<850	14	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	21	0 (0.0%)
≥850	6	0 (0.0%)	11	1 (9.1%)	16	0 (0.0%)
欠測	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	2	0 (0.0%)
計	39	4 (10.3%)	39	7 (17.9%)	80	15 (18.8%)
2						
<100	4	4 (100.0%)	7	6 (85.7%)	13	8 (61.5%)
100~<300	4	1 (25.0%)	4	2 (50.0%)	4	4 (100.0%)
300~<500	3	1 (33.3%)	3	0 (0.0%)	6	5 (83.3%)
500~<850	6	2 (33.3%)	1	0 (0.0%)	7	5 (71.4%)
≥850	1	0 (0.0%)	3	1 (33.3%)	4	2 (50.0%)
欠測	1	0 (0.0%)	-	-	-	-
計	19	8 (42.1%)	18	9 (50.0%)	34	24 (70.6%)
その他						
<100	1	0 (0.0%)	-	-	4	4 (100.0%)
100~<300	-	-	-	-	1	1 (100.0%)
500~<850	-	-	-	-	2	0 (0.0%)
≥850	-	-	1	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)
欠測	-	-	1	0 (0.0%)	-	-
計	1	0 (0.0%)	2	0 (0.0%)	8	5 (62.5%)

JV15724 Final FAS

* +24週時ウイルス：投与期間終了後24週時におけるウイルス学的効果で「有効」であった症例の例数と%
HCV-RNA定量は850（KIU/mL）が測定限界値上限である
その他又は欠測：genotype が 1b、2以外（欠測も含む）又は、投与前HCV-RNA定量値が欠測の症例

また、投与終了後8週時の抗IFN抗体の発現率は、90 μ g群で3.8% (2/52例)、180 μ g群で7.4% (8/108例)及びrIFN α -2a群で24.5% (12/49例)であった。

ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量(100KIU/mL以上)のSVRは、本薬90 μ g群12.5% (4/32例)、180 μ g群15.5% (11/71例)及びrIFN α -2a群5.9% (2/34例)であった。なお、ジェノタイプ1bかつウイルス量500KIU/mL以上で有効であった症例は1例(90 μ g群)であった。

安全性について、本薬における発現頻度が10%以上であった有害事象及び臨床検査値異常は以下に示すとおりであった。

本薬における発現頻度が10%以上であった有害事象及び臨床検査値異常

《器官分類》	rIFN α -2a9 MIU (N=56)	90 μ g (N=57)	180 μ g (N=121)	本薬群 合計 (N=178)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
(有害事象)				
発熱	54 (96.4%)	28 (49.1%)	80 (66.1%)	108 (60.7%)
倦怠感	40 (71.4%)	31 (54.4%)	69 (57.0%)	100 (56.2%)
注射部位紅斑	1 (1.8%)	14 (24.6%)	12 (9.9%)	26 (14.6%)
注射部位そう痒感	-	9 (15.8%)	10 (8.3%)	19 (10.7%)
頭痛NOS	34 (60.7%)	30 (52.6%)	75 (62.0%)	105 (59.0%)
不眠症NEC	23 (41.1%)	15 (26.3%)	30 (24.8%)	45 (25.3%)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	5 (8.9%)	6 (10.5%)	20 (16.5%)	26 (14.6%)
感覚減退	3 (5.4%)	4 (7.0%)	14 (11.6%)	18 (10.1%)
上腹部痛	20 (35.7%)	11 (19.3%)	32 (26.4%)	43 (24.2%)
咽喉痛NOS	15 (26.8%)	13 (22.8%)	30 (24.8%)	43 (24.2%)
下痢NOS	13 (23.2%)	11 (19.3%)	27 (22.3%)	38 (21.3%)
便秘	11 (19.6%)	11 (19.3%)	24 (19.8%)	35 (19.7%)
嘔気	10 (17.9%)	7 (12.3%)	18 (14.9%)	25 (14.0%)
腹痛NOS	6 (10.7%)	7 (12.3%)	15 (12.4%)	22 (12.4%)
嘔吐NOS	3 (5.4%)	7 (12.3%)	13 (10.7%)	20 (11.2%)
関節痛	26 (46.4%)	17 (29.8%)	46 (38.0%)	63 (35.4%)
背部痛	16 (28.6%)	15 (26.3%)	36 (29.8%)	51 (28.7%)
筋痛	15 (26.8%)	6 (10.5%)	33 (27.3%)	39 (21.9%)
四肢痛	6 (10.7%)	7 (12.3%)	12 (9.9%)	19 (10.7%)
脱毛	29 (51.8%)	17 (29.8%)	45 (37.2%)	62 (34.8%)
そう痒症NOS	7 (12.5%)	13 (22.8%)	26 (21.5%)	39 (21.9%)
皮膚炎NOS	2 (3.6%)	9 (15.8%)	19 (15.7%)	28 (15.7%)
鼻咽頭炎	10 (17.9%)	6 (10.5%)	28 (23.1%)	34 (19.1%)
上気道感染NOS	1 (1.8%)	6 (10.5%)	13 (10.7%)	19 (10.7%)
咳嗽	13 (23.2%)	15 (26.3%)	36 (29.8%)	51 (28.7%)
鼻漏	10 (17.9%)	8 (14.0%)	21 (17.4%)	29 (16.3%)
喀痰増加	4 (7.1%)	9 (15.8%)	11 (9.1%)	20 (11.2%)
食欲不振	14 (25.0%)	6 (10.5%)	20 (16.5%)	26 (14.6%)
食欲減退NOS	11 (19.6%)	6 (10.5%)	21 (17.4%)	27 (15.2%)
(臨床検査値異常)				
好中球数減少	49 (87.5%)	39 (68.4%)	95 (78.5%)	134 (75.3%)
血小板数減少	33 (58.9%)	32 (56.1%)	94 (77.7%)	126 (70.8%)
白血球減少	37 (66.1%)	27 (47.4%)	88 (72.7%)	115 (64.6%)
リンパ球数減少	18 (32.1%)	23 (40.4%)	68 (56.2%)	91 (51.1%)
赤血球数減少	5 (8.9%)	9 (15.8%)	31 (25.6%)	40 (22.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (23.2%)	15 (26.3%)	25 (20.7%)	40 (22.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (23.2%)	15 (26.3%)	24 (19.8%)	39 (21.9%)
ヘモグロビン減少	10 (17.9%)	9 (15.8%)	29 (24.0%)	38 (21.3%)
血中トリグリセリド増加	20 (35.7%)	8 (14.0%)	28 (23.1%)	36 (20.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (7.1%)	11 (19.3%)	17 (14.0%)	28 (15.7%)
C-反応性蛋白増加	3 (5.4%)	7 (12.3%)	20 (16.5%)	27 (15.2%)
血中リン酸塩減少	7 (12.5%)	6 (10.5%)	12 (9.9%)	18 (10.1%)
ヘマトクリット減少	8 (14.3%)	9 (15.8%)	28 (23.1%)	37 (20.8%)

JV15724 Final SAFETY

疾患名はMedDRA version3.0に準拠

因果関係あり：治験薬との因果関係が「ほとんどない」、「否定できない」、「多分あり」の事象

1症例について2回以上同一有害事象が発現した場合は、治験薬との因果関係が最も高いものを選択

有害事象名中の用語：NOS=「他に特定されない」、NEC=「他に分類されない」

重篤な有害事象は本薬90 μ g群10.5% (6/57例)に10件(腸炎、小腸狭窄部腹痛、下肢静脈瘤の悪化、急性膵炎・発熱・嘔吐・嘔気、無顆粒球症・白血球減少、好中球減少)、180 μ g群17.4% (21/121例)に37件(乳房外パジェット病、歯周炎、疲労、めまい・頭痛・急性胃炎・イライラ感、GOT (AST) 上昇・GPT (ALT) 上昇・肝硬変症・総胆管結石、

眩暈症、薬疹、GOT (AST) 上昇・GPT (ALT) 上昇、左上顎骨骨膜下膿瘍、腰椎椎間板ヘルニア、熱発・顆粒球減少、両下肢静脈瘤、発作性心房細動、ブドウ膜炎、GOT (AST) 上昇・GPT (ALT) 上昇、大腸ポリープ、特発性血小板減少性紫斑病・血小板減少・骨髄抑制・貧血、子宮頸部びらん、GOT (AST) 上昇・GPT (ALT) 上昇、腸閉塞・大腸癌、抑うつ・不穏・高アンモニア血症) 及び rIFN α -2a 群 7.1% (4/56 例) に 5 件 (脳梗塞、嘔気、発熱、発熱・慢性骨髄炎の増悪) 認められた。

有害事象又は臨床検査値異常による中止例とその内訳は、本薬 90 μ g 群 8.8% (5/57 例) (突発性難聴、小腸狭窄部腹痛、(突発性) 難聴 (右耳)、無顆粒球症、右耳突発性難聴)、180 μ g 群 11.6% (14/121 例) (口唇の腫脹・びらん・膿瘍・出血、うつ病、血清 GPT (ALT) 上昇・血清 GOT (AST) 上昇、薬疹、発作性心房細動、ブドウ膜炎、特発性血小板減少性紫斑病・血小板減少・骨髄抑制・貧血、うつ状態、抑うつ・皮疹、頭痛、GOT (AST) 上昇・GPT (ALT) 上昇・全身倦怠感、不穏・高アンモニア血症、全身そう痒感・皮疹、サルコイドーシス) 及び rIFN α -2a 群 5.4% (3/56 例) (脳梗塞、視力低下、慢性骨髄炎の増悪) であった。

有害事象又は臨床検査値異常による休薬又は減量例は、本薬 90 μ g 群 8.8% (5/57 例)、180 μ g 群 10.7% (13/121 例) 及び rIFN α -2a 群 16.1% (9/56 例) であった。主な変更理由は、好中球減少であった。

死亡例は認められなかった。

(11) 海外臨床試験における安全性

海外の臨床試験が参考資料 (参考資料ト-1~5) として提出された。

審査センターは、提出された海外臨床試験の結果は参考資料であったものの、安全性評価を行う上では重要な情報になり得ると考え、これらの試験の安全性に関して各試験別に概要を記す。

① 海外第 II 相臨床試験 (治験番号 : NV15489) (参考資料ト-1)

肝硬変を伴わない IFN 未治療の C 型慢性肝炎患者を対象に、本薬 45、90、180 及び 270 μ g 週 1 回皮下投与又は rIFN α -2a 3MIU 週 3 回皮下投与による非盲検無作為化 48 週間投与試験が実施された。

安全性解析対象例 155 例 (45 μ g 群 20 例、90 μ g 群 20 例、180 μ g 群 45 例、270 μ g 群 40 例及び rIFN α -2a 群 30 例) における主な有害事象は、疲労、頭痛、筋痛、悪寒及び嘔気であり、皮膚炎、そう痒症、うつ病及び易刺激性については本薬群の方が高い発現頻度を示した。また、主な臨床検査値異常は、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、GPT (ALT) 上昇、GOT (AST) 上昇、リン酸塩低下、トリグリセリド上昇及びヘマトクリット減少であった。重篤な有害事象は本薬 45 μ g 群 1 例、90 μ g 群 2 例、180 μ g 群 7 例、270 μ g 群 5 例及び rIFN α -2a 群 3 例に認められ、本薬 45 μ g 群の 1 例にヘロインの過剰投与による死亡を認めた。

有害事象又は臨床検査値異常による中止例は本薬 45 μ g 群 10% (2/20 例)、90 μ g 群 0% (0/20 例)、180 μ g 群 22% (10/45 例)、270 μ g 群 20% (8/40 例) 及び rIFN α -2a 群 10% (3/30 例) であった。臨床検査値異常による休薬又は減量例は本薬 45 μ g 群 10% (2/20 例)、90 μ g 群 20% (4/20 例)、180 μ g 群 13% (6/45 例)、270 μ g 群 45% (18/40 例) 及び rIFN α -2a 群 3% (1/30 例) であった。臨床検査値異常による主な休薬又は減量理由は、好中球減少及び血小板減少であった。

なお、投与終了後 8 週時の抗体発現率は本薬群 4.4% (5/114 例) 及び rIFN α -2a 群 7.1% (2/28 例) であった。

② 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (治験番号 : NV15495) (参考資料ト-2)

(公表論文は N Engl J Med 2000; 343: 1673-80)

代償性肝硬変を伴う IFN 未治療の C 型慢性肝障害患者を対象に、本薬 90 及び 180 μ g 週 1 回皮下投与又は rIFN α -2a 3MIU 週 3 回皮下投与による非盲検無作為化 48 週間投与試験が実施された。

安全性解析対象例 268 例 (90 μ g 群 96 例、180 μ g 群 86 例及び rIFN α -2a 群 86 例) における主な有害事象は、疲労、悪寒、発熱、頭痛、不眠症、筋痛等であった。皮膚炎、注射部位炎症及びそう痒症が本薬 180 μ g 群で多く認められた。また、主な臨床検査値異常は、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、GPT (ALT) 上昇、GOT (AST) 上昇、リン酸塩低下、トリグリセリド上昇及びヘマトクリット減少であった。重篤な有害事象は本薬 90 μ g 群 7% (7/96)、180 μ g 群 14% (12/86) 及び rIFN α -2a 群 9% (8/86) に認められた。中止例は本薬 90 μ g 群 11% (11/96 例)、180 μ g 群 14% (12/86 例) 及び rIFN α -2a 群 10% (9/86 例) であった。死亡例は本薬 90 μ g 群 1 例 (肝不全) 及び 180 μ g 群 3 例 (脳出血、肝不全、悪性肝腫瘍) の計 4 例であった。

臨床検査値異常による休薬又は減量例は本薬 90 μ g 群 24% (23/96 例)、180 μ g 群 27% (23/86 例) 及び rIFN α -2a 群 19% (16/86 例) であった。臨床検査値異常による主な休薬又は減量理由は、好中球減少及び血小板減少であった。

なお、投与終了後 8 週時の抗体発現率は本薬 90 μ g 群 4.0% (3/75 例)、本薬 180 μ g 群 4.5% (3/67 例) 及び rIFN α -2a 群 10.8% (7/65 例) であった。

③ 海外第Ⅲ相臨床試験 (治験番号 : NV15496) (参考資料ト-3)

IFN 未治療の C 型慢性肝障害患者 (C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変を含む) を対象に、本薬 135 及び 180 μ g 週 1 回皮下投与又は rIFN α -2a 3MIU 週 3 回皮下投与による非盲検無作為化 48 週間投与試験が実施された。

安全性解析対象例 630 例 (135 μ g 群 215 例、180 μ g 群 208 例及び rIFN α -2a 群 207 例) における主な有害事象は、疲労、悪寒、発熱、頭痛、不眠症及び筋痛であった。発熱及び下痢が本薬 180 μ g 群で多く認められた。また、主な臨床検査値異常は、好中球減少、血小

板減少、白血球減少、リンパ球減少、GOT (AST) 上昇、GOT (AST) 上昇、リン酸塩低下、トリグリセリド上昇及びヘマトクリット減少であった。重篤な有害事象は本薬 135 μ g 群 10% (21/215)、180 μ g 群 7% (15/208) 及び rIFN α -2a 群 8% (16/207) に認められた。死亡例は本薬 135 μ g 群 2 例 (間質性肺炎、薬物過剰摂取) 及び rIFN α -2a 群 1 例 (気圧性外傷 (スキューバダイビング中の事故による溺死)) の計 3 例であった。

中止例は本薬 135 μ g 群 10% (22/215 例)、180 μ g 群 10% (21/208 例) 及び rIFN α -2a 群 10% (21/207 例) であった。臨床検査値異常による休薬又は減量例は本薬 135 μ g 群 15% (33/215 例)、180 μ g 群 23% (48/208 例) 及び rIFN α -2a 群 7% (14/207 例) であった。臨床検査値異常による主な休薬又は減量理由は、好中球減少、血小板減少及び GPT (ALT) 上昇であった。

なお、投与終了後 8 週時の抗体発現率は本薬 135 μ g 群 3.9% (6/155 例)、本薬 180 μ g 群 1.4% (2/147 例) 及び rIFN α -2a 群 16.2% (23/142 例) であった。

④ 海外第Ⅲ相臨床試験 (治験番号 : NV15497) (参考資料ト-4)

(公表論文は N Engl J Med 2000; 343: 1666-72)

IFN 未治療の C 型慢性肝障害患者 (C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変を含む) を対象に、非盲検無作為化第Ⅲ相試験が、本薬 180 μ g 週 1 回 48 週間皮下投与又は rIFN α -2a 6MIU 週 3 回 12 週間皮下投与後 3MIU 週 3 回皮下投与 36 週間により実施された。

安全性解析対象例 526 例 (180 μ g 群 265 例及び rIFN α -2a 群 261 例) における主な有害事象は、頭痛、疲労、発熱、筋痛及び悪寒であった。発熱、悪寒、嘔気及び脱毛が rIFN α -2a 群で多かった。また、主な臨床検査値異常は、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、GOT (AST) 上昇、GOT (AST) 上昇、リン酸塩低下、カルシウム低下、トリグリセリド上昇及びヘマトクリット減少であった。重篤な有害事象は本薬 180 μ g 群 8% (22/265) 及び rIFN α -2a 群 5% (14/261) に認められ、本薬 180 μ g 群の 1 例にヘロインの過剰投与による死亡を認めた。

中止例は本薬 180 μ g 群 7% (19/265 例) 及び rIFN α -2a 群 10% (27/261 例) であった。臨床検査値異常による休薬又は減量例は本薬 180 μ g 群 14% (37/265 例) 及び rIFN α -2a 群 9% (24/261 例) であった。臨床検査値異常による主な休薬又は減量理由は、好中球減少及び血小板減少であった。

なお、投与終了後 8 週時の抗体発現率は本薬 180 μ g 群 1.5% (3/195 例) 及び rIFN α -2a 群 17.3% (27/156 例) であった。

⑤ リバビリן併用海外第Ⅲ相臨床試験 (治験番号 : NV15801) (参考資料ト-5)

IFN 及びリバビリן併用療法の経験のない C 型慢性肝障害患者 (C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変を含む) を対象に、本薬 180 μ g 週 1 回皮下投与にリバビリן (体重 75kg 未満は 1,000mg、75kg 以上は 1,200mg) 又はプラセボを併用する群と、rIFN α -2b 3MIU 週 3 回

皮下投与にリバビリン（投与量は同上）を併用する群について、無作為化 48 週間投与試験が実施された。本薬及び rIFN α -2b 投与は非盲検、リバビリン併用に関しては二重盲検とされた。

安全性解析対象例 1,117 例（本薬単独群 223 例、本薬+リバビリン群 451 例及び rIFN α -2b+リバビリン群 443 例）における主な有害事象は、疲労、頭痛、発熱及び筋痛であったが、本薬単独及び本薬+リバビリン投与群は rIFN α -2b+リバビリン群と比較して発熱、悪寒及びうつ病の発現頻度が低かった。また、主な臨床検査値異常は、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、GOT (AST) 上昇、GOT (AST) 上昇、リン酸塩低下、ビリルビン上昇、トリグリセリド上昇及びヘマトクリット減少であり、いずれも本薬+リバビリン群で高い頻度を示した。重篤な有害事象は本薬群 12% (26/223)、本薬+リバビリン群 12% (53/451) 及び rIFN α -2b+リバビリン群 9% (38/443) に認められた。死亡例は本薬 180 μ g 群 2 例（溺死、肝細胞癌）及び rIFN α -2b+リバビリン群 1 例（高血圧性心疾患）の計 3 例であった。

中止例は本薬単独群 7% (15/223 例)、本薬+リバビリン群 10% (44/451 例) 及び rIFN α -2b+リバビリン群 11% (47/443 例) であった。臨床検査値異常による本薬又は rIFN α -2b の休薬又は減量例は本薬単独群 24% (54/223 例)、本薬+リバビリン群 25% (111/451 例) 及び rIFN α -2b+リバビリン群 8% (36/443 例) であった。臨床検査値異常による主な本薬の休薬又は減量理由は、好中球減少、血小板減少及び貧血（ただし、貧血により本薬又は rIFN α -2b の減量を要したのは、リバビリン併用群のみ）であった。

なお、投与終了後 12 週時の抗体発現率は本薬単独群 2.3% (3/132 例)、本薬+リバビリン群 4.8% (14/294 例) 及び rIFN α -2b+リバビリン群 1.1% (3/270 例) であった。

2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、以下の点を中心に審査を行った。

(1) C 型慢性肝炎に対する治療の現状

現在、国内において、約 200 万人の C 型肝炎ウイルス感染者が存在すると推定されており（慢性肝炎診療のためのガイドライン：日本肝臓学会、2000）、将来これらの感染者は慢性肝炎、肝硬変をへて肝細胞癌に進行する可能性が高いとされている。C 型慢性肝炎の自然治癒は稀で、肝硬変及び肝癌の発生を抑制するためにはウイルス血症を改善して疾患の進行を止めることが重要とされているが、現在のところウイルス血症の改善には IFN 以外の治療法が存在しない。

C 型肝炎に対するコンセンサスガイドラインは、以下に示す通り、米国 (NIH)、欧州 (EASL)、アジア太平洋地域 (APASL) 及び英国 (英国消化器病学会) から出されており、この中で、C 型慢性肝炎に対する治療の最終的な臨床上の目標は肝癌抑制になりつつある。

- ・ 米国のガイドライン (Hepatology 36 Suppl 1, 2002)
- ・ アジア太平洋地域のガイドライン (J Gastroenterol Hepatol 15, 825-841, 2000)

- ・ 欧州のガイドライン (J Hepatol, 30, 956-961, 1999)
- ・ 英国のガイドライン(Gut 49 Suppl I, 2001)

海外の状況を反映して、日本肝臓学会が肝疾患についてまとめた「コンセンサス肝疾患 2002 診断・治療と病態」(2002、日本メディカルセンター)においても、すでに C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロンの記載がなされている。

(2) 申請経緯

審査センターは、本申請にあたって提出された資料では臨床データパッケージとして不足と考えられること及び国内第 II 相試験が有効性及び安全性を評価するための検証試験として設計されていないことについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II 相試験は、国内第 I 相試験の結果、本薬の薬物動態及び薬力学活性が日本人と外国人で同様であったことから、欧米と同様に 180 μ g が日本人の C 型慢性肝炎患者においても至適投与量となると推定し、本薬 180 μ g 投与時に日本人と外国人で同様な有効性及び安全性を示すか否かの検討を主な目的として実施したものである。したがって本試験においては、対照群として試験計画時の国内における rIFN α -2a の標準治療(投与初期 2 週間は 9MIU 週 6 回、以後 9MIU を週 3 回 22 週間投与)を設定した。これは本試験が対照群に対する有効性の検証を目的としたものではなく、試験結果の妥当性を保証し解釈を容易にするための内部標準コントロールとして、対照群を位置付けたためである。また、本薬 90 μ g 群は、本薬の日本人患者における用量反応性をある程度評価するために設定し、外国人より低用量側で効果が発現した場合に、海外との比較による結果の解釈を容易にするために設定したものである。

国内における有効性・安全性の評価は、当初国内第 II 相試験と海外試験とのブリッジングによる臨床データパッケージをもって行う予定であったが、臨床試験に用いた HCV-RNA 定量の単位系が国内外で異なり、これらの単位系には十分な妥当性を持つ換算係数が存在しないことが判明したため、ブリッジングによる有効性の比較を断念した。しかしながら、海外における rIFN α -2a の標準治療を対照とした本薬 180 μ g の検証試験の結果、対照群に比し高い有効性が認められたこと及び国内試験の結果でも同様の傾向が認められたことから、海外の臨床試験データを参考として国内における効能・効果、用法・用量を設定したことは妥当と考える。

審査センターは、本申請にあたっての臨床評価資料は国内第 I 相試験及び第 II 相試験 1 試験ずつであり、これのみをもって本薬の有効性・安全性を評価することは困難と考える。しかしながら、平成 13 年 3 月 30 日付け肝炎対策に関する有識者会議報告書において C 型慢性肝炎の治療薬の開発には迅速な対応の必要があるとされたこと、参考資料とされた海外試験では用量及び用法が国内と同一であったことから安全性に関しては重要な情報となり得ること、並びに国内試験の結果から得られた有効性は類薬である CIFN 及び rIFN α -2b + リバビリン併用療法と大きくかわらないものの、週 1 回投与になることでより多くの患

者で IFN 治療が可能になり、コンプライアンスの上昇が期待できることを踏まえ、提出された資料の範囲内で審査を行った。

(3) 有効性

① 臨床上的位置付け

審査センターは、本薬 48 週投与でのジェノタイプ 1b かつ高ウイルス量 (100KIU/mL 以上) の症例に対する SVR が IFN α -2b+リバビリン併用療法及び CIFN と比較しても高くなく、特に 500KIU/mL 以上では有効例がほとんどない (90 μ g 群で 1/18 例、180 μ g 群で 0/37 例) ことから、本薬の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。公表文献(八橋. 医薬ジャーナル 2002; 38: 2209-2215、Suzuki H, et al. Hepatology research 2002; 22: 1-12、レベトール®添付文書)を基に、C 型慢性肝炎に対する IFN α -2b+リバビリン併用療法及び CIFN と本薬 180 μ g 投与の SVR を比較したところ、ジェノタイプ 2 の高ウイルス量症例 (100KIU/mL 以上) (注: CIFN では 10⁵copies/mL 以上) に対し、本薬の有効率は 76.2% (16/21) であり、IFN α -2b+リバビリンの 61.5% (8/13) 及び CIFN の 41.2% (7/17) に比し高かったが、ジェノタイプ 1b の高ウイルス量症例に対しては、本薬の SVR は 15.5% (11/71) と IFN α -2b+リバビリンの 17.0% (9/53) 及び CIFN の 16.7% (11/66) に比しやや下回った。IFN の有効性は投与前ウイルス量に影響を受けることから、ジェノタイプ 1b の症例について投与前のウイルス量をより細かく層別し、他剤と比較を行った。その結果、ジェノタイプ 1b かつ 500KIU/mL 以上の症例に対しては本薬 180 μ g 投与では有効例が認められなかったのに対し、IFN α -2b+リバビリンは 20.5% (8/39) 及び CIFN (注: 5 \times 10⁵copies/mL 以上) については 7.9% (3/38) であった。なお、100KIU/mL 以上 500KIU/mL 未満の症例に対しては本薬では 32.4% (11/34) の有効率であり、IFN α -2b+リバビリンの 7.1% (1/14) に比し高く、CIFN (注: 10⁵copies/mL 以上 50⁵copies/mL 未満) の 30.8% (8/26) と同程度の効果が得られている。

以上の有効性成績から、ジェノタイプ 2 及びジェノタイプ 1b かつ 500KIU/mL 未満の症例に対しては本薬による治療が推奨される。一方、ジェノタイプ 1b かつ 500KIU/mL 以上の症例に対しては、本薬の効果は強く期待できないことから、現状においては rIFN α -2b+リバビリン併用療法が推奨される。また利便性の点で、週 1 回投与となることにより頻回の外来治療が困難な患者にとっても治療が可能となり、有用な治療の選択肢になると考えられる、と回答した。

審査センターは、本薬が週 1 回投与製剤であることの利便性については、医療従事者の業務量の軽減だけでなく、投与回数を減らすことで患者の心理的、身体的及び社会的負担の軽減をもたらすものであると考える。しかしながら、申請者が 3 つの治療法における試験成績をウイルス量で層別して比較していることに関しては、各々の薬剤の試験で用いられた定量単位が異なるなどの点から、同列に比較することは困難と考えるが、本薬の疾患

そのものに対する位置付けという観点においては、現時点で本薬の投与対象となる患者はジェノタイプ 2 及びジェノタイプ 1b かつ 500KIU/mL 未満の症例であるとする申請者の判断は妥当と考える。また、海外における C 型慢性肝炎治療ガイドライン及び本薬とリバビリンとの併用療法について国内治験が現在進行中であることを踏まえると、ジェノタイプ 1b かつ高ウイルス量の患者に対しては、将来的にはリバビリン併用療法の対象となる可能性が考えられる（ト項「2)(5)リバビリンとの併用について」の項参照）。

② IFN 再治療における有効性

審査センターは、国内臨床試験では IFN 未治療の C 型慢性肝炎症例を対象としていたことから、IFN 治療歴を有する患者に対する本薬の有効性について申請者の見解を尋ねた。この際、現在までに報告されている海外の情報がどの程度参考とできるものであるかを確認するため、国内外の IFN 治療の違いについても整理するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では本薬による再治療の臨床試験が実施されており（Hepatology2001; 34(pt.2): 330A）、海外臨床試験（NV15489、NV15495、NV15496、NV15497）における IFN α -2a 投与群のうち 24 週以上の投与が行われ、ウイルスの持続陰性化が得られなかった症例を対象として実施された。対象症例は 101 例であり、ジェノタイプ 1 の症例が 71 例、ジェノタイプ 1 以外の症例が 29 例、不明が 1 例であった。また、組織学的には代償性肝硬変を伴う患者が 29 例含まれており、C 型慢性肝炎患者は 72 例であった。これらの症例に対する本薬 48 週間投与後の SVR はジェノタイプ 1 では 18%（13/71）、ジェノタイプ 1 以外では 31%（9/29）であり、前治療効果別に見ると、再燃例（前治療で一度は HCV-RNA の陰性化が認められたが、持続陰性化には至らなかった）に対しては 45%（14/31）、無効例（前治療で一度も HCV-RNA の陰性化が認められなかった）に対しては 11%（9/70）であった。これらの対象症例には代償性肝硬変を伴う症例が約 30% 含まれており、より効果の得られにくい集団を対象にしていることを考慮すると、良好な成績が示されていると考えられる。

また、国内外での従来 of IFN 治療の違いについては、国内における IFN α -2a の標準療法（初期 2 週間 9MIU 週 6 回投与、以後 9MIU 週 3 回 22 週投与）は海外（3-6MIU 週 3 回 48 週投与）に比べ投与期間は短い、総投与量としては海外よりやや高い。総投与量が 500MIU 以上であれば治療効果にほとんど差がみられないとする報告（今関他、日本臨床 1994; 52: 110-113）があることから、国内外の IFN による治療効果に大きな違いは無いと考えられる。

したがって、従来 of IFN 治療で効果不十分であった C 型慢性肝炎患者に対する本薬による再治療については、国内では使用経験がないものの、ジェノタイプ 2 及びジェノタイプ 1b かつ 500KIU/mL 未満の再燃例においては、上述の海外臨床試験と同様に本薬の有効性は期待できると考えられる。

審査センターは、国内試験では他の IFN 製剤による治療歴を有する患者に対する本薬の

有効性は検証されていないことから、海外試験と同程度の成績が得られるかどうかは不明であり、国内においても確認する必要があると考える。

③ 治療効果を判断するために必要な投与期間

審査センターは、治療効果を判断するために必要な投与期間について、申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。IFN 投与中に治療効果を判断する目安としては、ウイルス学的効果（ウイルスの陰性化又はウイルス量の減少）と生化学的効果（GPT (ALT) の正常化又は改善）がある。国内第Ⅱ相試験の結果から、SVR に至った症例（本薬 90 μ g 群 15 例、180 μ g 群 42 例）の陰性化時期を検討すると、本薬 180 μ g 群では 97.6% (41/42 例) が投与 8 週までに陰性化し、本薬 90 μ g 群では 80.1% (12/15 例) が投与 12 週までに陰性化した。海外試験では、SVR に至った症例の 98% は、投与 12 週までにウイルス学的効果が認められていた。以上より、SVR 又はウイルス血症の改善という観点からは、投与 12 週までにある程度効果を予測できると考えられることから、添付文書の用法・用量に「投与 12 週で効果が認められない場合には投与中止を考慮すること。」と記載した。審査センターは、この回答を了承した。

(4) 安全性

① 有害事象の発現頻度と内容について

審査センターは、申請者が「本薬は既存治療に比べ安全性が改善されている」としていることについて、全般的な副作用発現率だけでなく、個々の副作用についてその発現頻度や重篤度を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬との因果関係が否定できなかった有害事象のうち、本薬 180 μ g 群が rIFN α -2a 群より 10% 以上発現率の高かったものは、リンパ球減少、血小板減少、赤血球減少及び皮膚炎で、5% 以上高かったものはそう痒症、咳嗽、注射部位そう痒感、鼻出血、注射部位紅斑、上気道感染、浮動性めまい、感覚減退、網膜出血、嘔吐、C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、 γ -GTP 上昇であった。これらのほとんどが軽度の事象であり、中等度の事象としては、皮膚炎、そう痒症、注射部位そう痒感、上気道感染、浮動性めまい、感覚減退が認められた。また、国内第Ⅱ相試験で認められた重篤な有害事象の発現頻度は、rIFN α -2a 群 (7.1% (4/56))、本薬 90 μ g 群 (10.5% (6/57))、本薬 180 μ g 群 (17.4% (21/121)) であり本薬群において高くなったが、これは本薬の投与期間が 48 週間と rIFN α -2a 群の 2 倍であったことが原因と考えられる。重篤度別に集計すると、「死亡の恐れ」又は「高度」と判定された症例は rIFN α -2a 群 (5.4%: 4 件/3 例) と本薬 180 μ g 群 (3.3%: 4 件/4 例) では同様の発現率であった。一方、本薬では、rIFN α -2a 群に比し発熱、悪寒などのインフルエンザ様症状の発現頻度が低下した。本薬で認められた重篤な有害事象では、特発性血小板減少性紫斑病 (180 μ g 群、301 日目に発現)、無顆粒球症 (90 μ g 群、154 日目に発現)、発作性心房細動 (180 μ g

群、18日目に発現)各1例の他には特記すべき事象の発現は認められなかった。

審査センターは、申請者が、本薬群において重篤な有害事象発現頻度が高い理由は投与期間の違いによるとしていることについて、期間で切ったときの有害事象発現頻度を比較すること自体に意味はないと考える。本薬を rIFN α -2a 同様半年間投与で治療を行った時の有効性は明らかではないことから、比較すべきはそれぞれの治療全体での発現頻度であり、試験結果からは、本薬による治療では重篤な有害事象の発現する頻度が rIFN α -2a による治療よりも高いと判断することが妥当と考える。

さらに、rIFN α -2a 群と比較して、本薬群では IFN において良く知られているインフルエンザ様症状等の有害事象の発現頻度は低いものの、皮膚障害や血球系検査値異常の発現頻度が高くなっており、これらの事象は rIFN α -2a 群で頻度が高いとされた発熱や倦怠感と比べて、敗血症及び出血等の致死的な事象に発展する可能性があると考えられる。

以上より、「本薬は既存治療に比べ安全性が改善されている」という申請者の主張は妥当ではないと考える。また、国内第II相試験で認められたインフルエンザ様症状の発現頻度が低く皮膚障害及び血球系検査値異常の発現頻度が高いという傾向は海外試験においても同様に認められていることから、本薬の特徴であると考えられ、持続型 IFN である本薬は既存の IFN とは異なる安全性プロファイルを有することが推測される。安全性プロファイルの違いに加え、週1回投与となることで医療機関への受診頻度低下に伴う有害事象発見の遅れも懸念されることから、国内における安全性情報が限られている現時点では、既存の IFN 治療の際より一層の注意が必要であり、投与前及び投与中に必要な臨床検査並びに減量及び休薬基準等に関する情報提供も含め、医療現場への注意喚起が必要と考える。

② 血球系臨床検査値異常について

審査センターは、本薬投与群において血小板減少、リンパ球減少、赤血球減少等の臨床検査値異常が rIFN α -2a 群に比して国内外の臨床試験とも高頻度に認められ、また用量依存的に増加していることから、申請者にその発生機序について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬は rIFN α -2a を PEG で化学修飾したものであり、血清中 IFN 活性が長時間持続するものの、その薬理作用及び毒性は rIFN α -2a と同様である。すなわち、本薬投与による血球系臨床検査値異常の発生機序は、血小板を含めた造血系の細胞増殖抑制作用及び血球の体内分布状態の変動によることが推定される(ホ項「2」(3)②血小板数減少、好中球数減少等に対して)参照)。またこれらの機序について、IFN 大量投与や長期投与の場合には骨髄抑制作用が、少量-中等量投与の場合は血球の体内分布状態の変動が主体であるとする報告(江崎. *Biotherapy* 2000; 14: 133-138)もあり、いずれもこれらの複合作用により造血系の副作用が発現したものと推定される。なお、IFN 製剤投与により、自己免疫性血小板減少症が発生する可能性も考えられるが(*Vial T, Descotes J. Drug Safety* 1994; 10: 115-150)、臨床試験成績を踏まえるとこの可能性は低いものと思われる。

審査センターは、本薬が rIFN α -2a の誘導体であり、活性本体及び作用機序は変わらないと推定されるにもかかわらず、血球系有害事象に関する安全性プロファイルがやや異なることに関して、作用時間の持続がもたらす影響か、あるいは現時点では明らかになっていない機序が存在する可能性も否定はできないと考えている。

③ 性別、体重の影響について

審査センターは、本薬の患者背景別副作用発現率について、特に性別及び体重の影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 180 μ g 群において男性患者に比し女性患者において多く認められた副作用、臨床検査値異常は以下の通りであった。

男性患者と女性患者において 10%以上発現率の異なった副作用・臨床検査値異常

副作用	男性 n=74	(%)	女性 n=47	(%)	発現率 (%) 差 女性-男性
脱毛	20	27	25	53.2	26.2
便秘	7	9.5	14	29.8	20.3
倦怠感	36	48.6	32	68.1	19.5
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	5	6.8	12	25.5	18.7
発熱	43	58.1	36	76.6	18.5
咽喉痛 NOS	12	16.2	16	34.0	17.8
上気道感染 NOS	2	2.7	9	19.1	16.4
背部痛	15	20.3	17	36.2	15.9
嘔吐 NOS	4	5.4	9	19.1	13.7
感覚減退	5	6.8	9	19.1	12.3
腹部膨満	1	1.4	6	12.8	11.4
頭痛 NOS	42	56.8	32	68.1	11.3
腹痛 NOS	5	6.8	8	17.0	10.2
臨床検査値異常	男性 n=74	(%)	女性 n=47	(%)	発現率 (%) 差 女性-男性
ヘモグロビン減少	9	12.2	20	42.6	30.4
赤血球数減少	12	16.2	19	40.4	24.2
ヘマトクリット減少	14	18.9	14	29.8	10.9
好中球数減少	55	74.3	40	85.1	10.8
血中リン酸塩減少	11	14.9	1	2.1	-12.8

*男性の方が発現率が高いものについては斜体とした

体重の影響に関しては、ヘモグロビン減少等の血球系有害事象が 60kg 未満の患者に多く認められた。

体重が 60kg 以上と 60kg 未満の患者において 10%以上発現率の異なった副作用・臨床検査値異常

副作用	≥60kg n=71	(%)	<60kg n=50	(%)	発現率 (%) 差 <60kg-≥60kg
頭痛 NOS	35	49.3	39	78.0	28.7
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	4	5.6	13	26.0	20.4
倦怠感	34	47.9	34	68.0	20.1
関節痛	22	31.0	23	46.0	15
発熱	42	59.2	37	74.0	14.8
腹痛 NOS	4	5.6	9	18.0	12.4
脱毛	23	32.4	22	44.0	11.6
筋痛	16	22.5	17	34.0	11.5
四肢痛	2	2.8	7	14.0	11.2
感覚減退	5	7.0	9	18.0	11
うつ病 NEC	1	1.4	6	12.0	10.6
注射部位紅斑	4	5.6	8	16.0	10.4
悪心			5	10.0	10
鼻咽頭炎	13	18.3	4	8.0	-10.3
臨床検査値異常	≥60kg n=71	(%)	<60kg n=50	(%)	発現率 (%) 差 <60kg-≥60kg
ヘモグロビン減少	8	11.3	21	42.0	30.7
赤血球数減少	10	14.1	21	42.0	27.9
ヘマトクリット減少	10	14.1	18	36.0	21.9

* ≥60kg の方が発現率が高いものについては斜体とした

また、高度な副作用又は臨床検査値異常を発現した症例は 5 例 (男性 3 例、女性 2 例) であったが、患者背景として性別、年齢、体重に偏りはみられなかった。

審査センターは、女性あるいは低体重の患者においてヘマトクリット減少等、貧血のリスクが高いと考えられたことから、申請者に患者の体重と血球障害の発現の関係について検討するよう求めた。

申請者は、以下の通り回答した。国内第Ⅱ相臨床試験における rIFN α -2a 群、90 μ g 群及び 180 μ g 群について、赤血球、ヘモグロビン、好中球、リンパ球及び血小板減少の発現に対し、投与前の体重を説明変数としたロジスティック回帰をそれぞれの投与群毎で行ったところ、申請用量である 180 μ g 群において異常値の発現が体重による有意な影響を受けた項目は赤血球及びヘモグロビンの減少であり、好中球数、リンパ球数及び血小板数では有意な影響は認められなかった。このことから、180 μ g 投与時には体重に応じて赤血球減少、ヘモグロビン減少等の発現リスクが高まると考えられた。しかしながら、ヘモグロビン減少の発現率は投与前値によっても大きく異なり、高度なヘモグロビン減少 (10g/dL 未満) は、投与前ヘモグロビン値が 14~16g/dL の患者においては 180 μ g で 5.5% (4/77) の

発現率であったのに対し、投与前値が 13~14g/dL と低めの患者では 90 μ g でも 18.8% (2/11) に認められ、投与前値が低い場合には投与量が低い場合でも異常値の発現リスクが高かった。このように、赤血球系の異常は低体重の患者、投与前値が低い患者において発現リスクが高いが、180 μ g 投与例においては、これらの赤血球系の異常により投与中止を要する自覚的な副作用の発現は認められず、休薬・減量により投与前値に復すことも明らかとなっていることから、血球系の異常値の発現リスクのみを理由として初期投与量を調整する必要はないと考えている。

審査センターは、投与前値の影響についてみるために、性別及び体重で層別した上で投与前値に対する投与後の値を散布図として示すよう申請者に求めた。申請者はヘマトクリット、赤血球数及びヘモグロビンについて散布図を示した上で、いずれの検査値も性別及び体重に拘わらず投与前値が低いほど異常値の発現率が高い傾向が認められるが、ヘモグロビンは投与前値が 13g/dL 以下では性別に関係なく異常値の発現が多いものの、異常が認められた患者はいずれも低体重 (60kg 未満) であったとした。

審査センターは、ヘモグロビン及び赤血球数の異常値の発現頻度が体重による有意な影響を受けていること、並びに低体重の患者ではヘモグロビンの異常値が認められていることから、低体重の患者については、検査値の推移を観察しながら適宜減量又は休薬するなど、十分な注意が必要と考える。

④ 高齢者における安全性について

審査センターは、高齢者に対する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験について、65歳以上の高齢者で認められた副作用及び臨床検査値異常を非高齢者と比較して示し、以下の通り説明した。

高齢者は7例のみであったため、2例以上に発現した副作用で10%以上頻度の異なったものを集計すると以下の通りであった。

高齢患者と非高齢患者において10%以上発現率の異なった副作用・臨床検査値異常

副作用	<65歳 n=114	(%)	≥65歳 n=7	(%)	発現率 (%) 差 ≥65歳 - <65歳
便秘	17	14.9	4	57.1	42.2
網膜出血	4	3.5	3	42.9	39.4
筋痛	29	25.4	4	57.1	31.7
倦怠感	62	54.4	6	85.7	31.3
鼻漏	15	13.2	3	42.9	29.7
嗝声	2	1.8	2	28.6	26.8
そう痒症 NOS	21	18.4	3	42.9	24.5
喀痰増加	8	7.0	2	28.6	21.6
体重減少	9	7.9	2	28.6	20.7
嘔気	15	13.2	2	28.6	15.4
食欲減退 NOS	18	15.8	2	28.6	12.8
腹痛 NOS	13	11.4			-11.4
嘔吐 NOS	13	11.4			-11.4
感覚減退	14	12.3			-12.3
皮膚炎 NOS	17	14.9			-14.9
食欲不振	19	16.7			-16.7
下痢 NOS	23	20.2			-20.2
背部痛	32	28.1			-28.1
臨床検査値異常	<65歳 n=114	(%)	≥65歳 n=7	(%)	発現率 (%) 差 ≥65歳 - <65歳
AST 増加	21	18.4	3	42.9	24.5
血中ブドウ糖増加	5	4.4	2	28.6	24.2
血小板数減少	87	76.3	7	100.0	23.7
ALT 増加	22	19.3	3	42.9	23.6
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7	6.1	2	28.6	22.5
ヘマトクリット減少	25	21.9	3	42.9	21.0
ヘモグロビン減少	26	22.8	3	42.9	20.1
血中リン酸塩減少	10	8.8	2	28.6	19.8
C-反応性蛋白増加	11	9.6	2	28.6	19.0
赤血球数減少	28	24.6	3	42.9	18.3
白血球減少	86	75.4	2	28.6	-46.8

* <65歳の方が発現率が高いものについては斜体とした

審査センターは、臨床試験において高齢者の症例数が十分ではないと考え、海外市販後の状況も含めて、用量調節の必要性について申請者に求めた。

申請者は、海外市販後の安全性情報は、加齢の影響を評価するための情報として蓄積されていないため、海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験において本薬 180 μ g を投与された 65 歳以上の高齢者は 18 例と少数であったが、非高齢者も含めた 571 例を対象として、ロジスティック回帰により年齢に対する有害事象の発現率曲線を推定した結果を示した。それによると、因果関係の否定できない重篤な有害事象や中止例は加齢に伴い有意な増加傾向が認められた。しかしながら、その推定曲線は 65 歳以上の高齢者において特に著しいリスクを示唆するものではないとし、年齢を理由とした初期用量の調節は必要ないと申請者は回答した。

審査センターは、申請者から提示されたロジスティック回帰分析の結果のみに基づいて「65 歳以上の高齢者において特に著しいリスクを示唆するものではない」と判断することは不適切であると判断しており、有害事象の発現について、加齢により有意な増加傾向が示されたこと及び高齢者は年齢的な要素のみならず合併症を有している症例や体重の少ない症例が多いことから、添付文書において慎重な投与が必要である旨を注意喚起するとともに、市販後における症例の蓄積を踏まえ、適宜分析を行う必要があると考える。

⑤ 国内外の安全性の比較について

審査センターは、女性、低体重及び高齢者において有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度が高くなっていること、並びに患者を対象とした国内試験は 1 試験のみであり情報が限られていることを踏まえ、海外試験の 180 μ g 群における成績をあわせた上で、国内外の安全性を比較するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外試験 (NV15489、NV15495、NV15496、NV15497、NV15801) における本薬 180 μ g 群で認められた発現率 20%以上の副作用は、頭痛、疲労、筋痛、発熱、悪寒、関節痛、嘔気、脱毛症及び不眠症であり、臨床検査値異常は、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、トリグリセリド上昇、血小板減少、GPT (ALT) 上昇、GOT (AST) 上昇及びリン値低下であった。

男性患者に比べ女性患者において発現率が 10%以上高かった事象は、脱毛症、嘔気、ヘモグロビン減少及びリンパ球減少であり、男性患者で多く認められた事象は、トリグリセリド上昇、リン値低下及び血小板減少であった。

体重が 60kg 未満の患者においては 60kg 以上の患者に比し脱毛症、無力症、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少などが多く認められ、60kg 以上の患者では悪寒、注射部位炎症、トリグリセリド上昇、リン値低下、GPT (ALT) 上昇及び GOT (AST) 上昇が多く発現した。

65 歳以上の高齢者において 65 歳未満の患者に比し多く認められた事象は、筋痛、発熱、尿路感染、疲労、食欲減退、口内乾燥、ヘマトクリット減少などであり、65 歳未満の患者

において多く認められた事象は、易刺激性、リン値低下、トリグリセリド上昇などであった。

国内外の比較は、国内試験の対象症例にあわせて、代償性肝硬変を伴わない C 型慢性肝炎のみについて行った。自他覚的有害事象に関して、海外試験ではうつ病、嘔気が多く発現し、国内試験では咳嗽、咽頭痛、鼻漏、鼻咽頭炎などの呼吸器系症状と便秘、食欲不振、上腹部痛などの消化器症状及び脱毛が多く認められた。これらの事象は、いずれも投与中止を要するような高度なものではなく、国内で発現した有害事象で海外と比べ問題となるものは認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、国内試験において海外に比し高かった。このうち国内試験において複数例発現した事象は肝機能異常（4 例）であったが、これらの事象は、測定値としては海外試験においても国内試験の rIFN α -2a 群においても同様に認められており、国内外で実質的な違いはないと考える。また、その他の重篤な有害事象の発現頻度は国内外で大きな差は無く、新たに問題となる未知の事象は認めなかった。臨床検査値異常に関しては、国内試験では海外試験に比し血小板減少、ヘモグロビン減少及び好中球減少が多く発現した。国内試験においては好中球数及び血小板数の投与前値が海外試験に比して低いことが確認されており、後述するように、高度な異常値を示すリスクは投与前値が低い程高いことが層別解析により示されている。

以上より、血小板減少等の発現率が国内において海外に比し高く、投与前値が低い患者においては慎重な観察が必要であるが、有害事象の発現率や内容は国内外で同様であり、全般的な安全性は国内外で同様であると考ええる。

審査センターは、好中球減少及び血小板減少のグレード別発現状況に国内外で差が認められており、国内では特にグレードの高い症例の発現頻度が高いことから、国内外で安全性に差があり、海外の安全性情報を参考にする上で問題となるようなことがないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相及び海外第Ⅲ相試験（NV15496（参考資料ト-3）及び NV15497（参考資料ト-4））について、好中球数及び血小板数の投与前値により層別した異常値の発現率を比較したところ、いずれの試験においても、高度な異常値（好中球数 $1.0 \times 10^9/L$ 未満、血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満）は投与前値が低いほど発現するリスクが高く、投与前値が同様の症例を対象とした場合では、国内外で異常値発現のリスクは同様であった。したがって、国内外の試験においてグレードの高い好中球減少及び血小板減少の発現頻度に差が認められた理由は、国内試験における好中球数及び血小板数の投与前値が海外試験に比して全体に低いことによるものである。

審査センターは、国内試験において血小板減少、ヘモグロビン減少及び好中球減少の頻度が高かったものの、国内外試験で安全性プロファイルに大きな違いはないとする申請者の主張は許容できるものと考ええる。また、好中球数及び血小板数について本薬投与前の値が低い患者については高度な臨床検査値異常発現リスクが高いこと、また、ヘマトクリット、赤血球数及びヘモグロビンの異常値発現リスクについても投与前の検査値との関連が

認められていることから（ト項「2」(4)③性別、体重の影響について）、投与前の検査及び投与中の推移等に十分な注意が必要であると考え（ト項「2」(4) ⑤投与開始時の安全対策についての項参照）。

⑥ 本薬の用量調節について

審査センターは、国内臨床試験について、投与中に 1 度でも休薬又は減量を要した症例が 90 μ g 群 8.8% (5/57 例) 及び 180 μ g 群 10.7% (13/121 例) と比較的多くなっていること、また、臨床検査値異常や有害事象が用量依存的に増加していることから、用量調節の必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。女性、低体重及び高齢者に多く認められた副作用・臨床検査値異常のうち、中止や減量の処置を要するような事象としては、うつ病及び臨床検査値異常（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少、好中球減少、GOT (AST)・GPT (ALT) 上昇) 等) が考えられる。しかしながら、うつ病の投与量別の発現率に用量依存性は認められず(90 μ g 群で 5.3%(3/57)、180 μ g 群で 5.8%(7/121))、臨床検査値異常は用量依存的に発現しているものの、臨床検査値異常により減量又は中止の処置を要した症例には用量依存性は認められなかった(90 μ g 群で 8.8% (5/57 例)、180 μ g 群で 8.3% (10/121 例))。また、高度な副作用又は臨床検査値異常を発現した症例は 5 例(男性 3 例、女性 2 例)であったが、患者背景として性別、年齢、体重に偏りはみられなかった。以上より、性別、体重又は年齢の違いにより用量を調節する必要はないと考える。

また、国内第 II 相試験の 180 μ g 投与群 121 例における延べ投与回数 5320 回のうち、90 μ g に減量して投与を行った割合は 1.7% (93/5320 回)、45 μ g に減量して投与を行った割合は 1.1% (58/5320 回) であった。このことから、標準用量としては 180 μ g を推奨することで問題ないとする。肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する使用に関しては、代償性肝硬変を伴う患者及びクレアチニンクリアランスが 20mL/min 以上ある腎機能障害患者における本薬の薬物動態が、共に健康成人並びに C 型慢性肝炎患者と同様であったことから、特別な用量設定は不要と考える。ただし、透析患者では AUC の増加が認められることから、健康成人に 180 μ g を投与した際の AUC と同様となる 135 μ g を初期用量として推奨する。臨床検査値異常による投与開始後の用量変更に関しては、国内第 II 相試験の際に規定した減量基準（血小板数 50,000/mm³ 未満、好中球数 750/mm³ 未満、白血球数 1,500/mm³ 未満）及び休薬基準（血小板数 25,000/mm³ 未満、好中球数 500/mm³ 未満、白血球数 1,000/mm³ 未満）に従うことで、安全性は確保できると考える。

審査センターは、これらの減量基準について具体的に添付文書に記載をし、注意喚起を行う必要があると考える。

⑦ 重篤な副作用について

国内第Ⅱ相試験において申請者により因果関係が否定できないとされた重篤な有害事象の発現頻度は、180 μ g 群 11.6% (14/121 例) 及び 90 μ g 群 5.3% (3/57) であった。その主なものは、腸炎、無顆粒球症 (以上 90 μ g 群)、好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、歯周囲炎、肝機能悪化、抑うつ、めまい、発作性心房細動及びぶどう膜炎 (以上 180 μ g 群) であった。

添付文書にはすでに「使用上の注意」の「4. 副作用」の項でこれらの有害事象が記載され、注意を喚起することが示されており、審査センターはこれを妥当と考える。

⑧ 海外臨床試験における死亡例について

国内臨床試験では死亡例は認められていないが、本薬の海外臨床試験では 97 例の死亡例が認められ (死亡率については、後述)、このうち C 型慢性肝炎を対象とした治験においては 62 例の死亡例が報告されている (2002 年 9 月 30 日現在)。62 例のうち本薬との因果関係が否定できない死亡例が 14 例あり、その内訳は敗血症、肝硬変及び自殺が各 2 例、脳出血、間質性肺炎、敗血症性ショック、突然死、原因不明の死亡、胃腸出血・肝不全・腹水、病勢の進行、自殺・錯乱が各 1 例であった。

審査センターは、臨床試験中の死亡例について、本薬投与による血球減少などの臨床検査値異常が出血傾向や易感染性等の致死的な事象の発生に関連した可能性があると考え、これら 14 例以外の因果関係が否定された「敗血症及び出血による死亡例」についても詳細な検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は、報告者により因果関係がないと判断された敗血症による死亡症例 7 例及び出血による死亡例 7 例について、個々の症例の詳細を示した上で、以下の通り回答した。

海外の臨床試験において、本薬群では好中球数の中央値は最初の 2 週間で投与前値から大きく減少し、投与期間中は低値を持続し、投与終了後は投与前値付近まで速やかに回復した。好中球減少症は重篤な感染症発現のリスクファクターであるが、感染症発現後の臨床経過を決定付ける因子としては、年齢、好中球減少及び慢性疾患 (肝硬変、糖尿病、悪性腫瘍等) があり、これらの併存により敗血症による死亡率が上昇する。また、出血のリスクファクターである血小板減少も、海外臨床試験において血小板数の中央値は最初の 4～6 週間で投与前値から大きく減少し、投与期間中は低値を持続し、投与終了後は投与前値付近まで速やかに回復した。

今回検討対象となった症例において発現した敗血症及び出血は本薬投与後に発現した事象であり、時間的關係から本薬投与との関連が否定できない。しかしながら、いずれも報告者によって本薬投与との因果関係は否定されており、また、この評価をサポートするものとして、原疾患、合併症、併用薬、合併症若しくは他の副作用に対する治療薬等の交絡因子が存在した。なお、敗血症については全例がリバビリンを併用、出血例については 2 例が併用、2 例はリバビリン又はプラセボ投与の盲検下での試験であった。

審査センターは、治験担当医師等報告者及び申請者によって個々の症例については因果関係なしとされているものの、国内臨床試験においても本薬群では特発性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症等の重篤な有害事象が認められていること、さらには白血球、赤血球及び血小板減少等の臨床検査値異常が rIFN α -2a 群と同程度又はそれ以上の頻度で発現している（ト項「1)(2) 国内第Ⅱ相臨床試験」）ことを考慮すると、上記の海外死亡例に本薬が間接的にも関連していた可能性を完全に否定できるものではないと考える。

次に審査センターは、上記のように海外の治験で死亡例が多く報告されていることから、死亡例について最新の情報を示した上で死亡例発現率について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。2003年4月15日現在、本薬の臨床試験において、リバビリン併用の有無を問わず報告された重篤な有害事象は、腎癌等のC型肝炎以外の対象疾患も含めると計1,937例、2,639件であり、そのうち転帰が死亡となった症例は123例、141件であった。このうち2例はロシユグループ以外で実施された2つの臨床試験において発現しており、投与薬剤や症例母数等の詳細は不明であった。このため、この2例を除外した121例について、投与群（本薬単独、リバビリン併用）、対象疾患別に登録例数、死亡例数及び死亡例発現率を集計した。その結果、全治療群における死亡例発現率は0.62%（121/19466例）であった。C型慢性肝炎を対象とした本薬単独療法群及びリバビリン併用群における死亡例発現率は、それぞれ0.76%（22/2913例）及び0.40%（62/15643例）であり、C型慢性肝炎以外を対象とした本薬単独療法群では4.07%（37/910例）であった。

審査センターは、死亡に至る傾向を予見する方策がないかどうかを検討するために、これらの死亡例について、投与期間との関係、最終受診日からの日数及び合併症としての代償性肝硬変の有無につき検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。投与期間との関係について、C型慢性肝炎以外の対象患者も含めた全患者集団について投与期間が不明の症例を除くと死亡に至った有害事象の77.5%（86/111件）及び重篤な有害事象の60.2%（997/1657件）は投与期間が24週未満での発現であった。また、最終投与日からの期間について、投与期間が不明の症例を除くと、死亡に至った有害事象の累積発現率は、投与中で27.9%（31/111件）、投与後4週で65.8%（73/111件）、投与後8週で83.8%（98/111件）であった。これらの死亡例のうちC型慢性肝炎患者は86例で、このうち基礎疾患に肝硬変を有するものは16例、肝硬変を有さないものは70例であった。これらの情報には、現在進行中の試験や、肝硬変の有無にかかわらずC型慢性肝炎を対象にした大規模臨床試験等のデータも含まれているため、肝硬変の有無別に正確な投与症例母数を把握し、死亡例の発現するリスクを比較することは困難であった。今回の承認申請時に用いたデータによれば、国内外の臨床試験における本薬の全用量群を併せた総登録例は1,874例（肝硬変：280例、非肝硬変：1,594例）で、このうち10例の死亡例を認めている。因果関係の否定できない死亡例は、肝硬変を伴う症例における脳出血の1例及び肝硬変を伴わない症例における間質性肺炎の1例であったことか

ら、正確な比較は困難であるものの、肝硬変と非肝硬変の症例数の比 (1:6) を踏まえると、死亡例の発現率は肝硬変患者において高いことが推察される。

審査センターは、死亡に至った重篤な有害事象の累積発現率はむしろ投与終了後に増加し続けていることから、投与終了後も投与中に準じた経過観察がなされるべきであると考ええる。また、今回の申請効能には含まれていないが、肝硬変を伴う場合、死亡のリスクがより高くなる可能性があることから、添付文書において情報提供すべきであると考ええる。

⑨ 海外市販後の安全性情報について

審査センターは、今回の海外臨床試験における死亡例を踏まえて、海外の市販後調査における死亡例についても検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は C 型慢性肝炎に対する適応について、現在約 60 カ国で承認されており、そのうちリバビリン併用療法は約 35 カ国で承認されている (年 月 日現在)。現在、本薬とリバビリン併用療法について、70 以上の臨床試験及び市販後臨床試験が実施されており、これらの試験では C 型肝炎ウイルスに感染している患者のみならず B 型肝炎、慢性骨髄性白血病、悪性黒色腫、腎細胞癌等その他の適応症も対象にしている。本薬の推定使用例数は 25,000 人であり、そのうち約 80% がリバビリンとの併用療法を受けていると考えられている。市販後に収集された情報の多くが本薬を単独で使用していないこと及び C 型肝炎以外の適応症に対しても使用されていることに留意し、2003 年 1 月 31 日時点で報告された市販後調査及び申請時参考資料とした臨床試験以外の試験における死亡例のうち、C 型肝炎ウイルス感染 (肝炎、肝硬変を含む) を対象として集計を行った。その結果、17 例 (20 件) の死亡例が認められ、治療の内訳は本薬単独群 4 例、リバビリン併用群 13 例であった。器官分類別の死亡理由は、感染症 5 件 (敗血症 2 件、敗血症性ショック 2 件、膿瘍 1 件)、精神障害 4 件 (自殺既遂 3 件、錯乱状態 1 件)、胃腸障害 2 件 (腹水 1 件、胃腸出血 1 件)、肝胆道系障害 3 件 (肝硬変 2 件、肝不全 1 件)、全身障害 4 件 (原因不明の死亡 2 件、突然死 1 件、病勢の進行 1 件)、血液及びリンパ系障害 1 件 (血栓性血小板減少性紫斑病 1 件) 及び神経系障害 1 件 (脳出血 1 件) であった。

審査センターは、国内試験において死亡例が認められなかったものの、海外での死亡例の詳細を検討した結果、今後これらの事象が国内においても十分起こり得る可能性があるため、添付文書においても十分な注意喚起が必要と考える。

⑩ 投与時の安全対策について

審査センターは、国内外の臨床試験において重篤な副作用が散見されたため、本薬投与時の副作用に対する対策及び副作用発現時期から推測して入院観察が必要と考えられる期間について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II 相試験において、本薬 180 μ g 群ではインフルエンザ様症状等の自覚的な副作用発現率は rIFN α -2a 群に比し低かったが、リンパ球減

少、血小板減少、赤血球減少等の副作用発現率は高かった。リンパ球減少は白血球減少に伴うものであったが、投与開始後急激な低下は認められず、投与終了後には投与前値に回復した。この傾向は赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少にも同様にみられた。血小板に関しては、初期 1~2 週間は大きく低下するがその後の低下は緩やかであった。したがって、血小板数については投与開始後 2 週時の検査を必須とすることを添付文書に記載している。国内第 II 相試験において重篤又は投与中止を要した有害事象の発現が投与初期に偏っていないこと、海外臨床試験においては投与開始時より外来治療であったことに伴う臨床上的の問題が報告されていないこと、本薬は従来型 IFN のように投与初期に連日投与を行う必要がないことから、投与初期の入院を義務付ける必要はないと考える。しかしながら、現時点では国内における本薬の安全性の情報は限られていることから、国内第 II 相試験に準じて投与初期 2 週間の入院を推奨することとする。また、副作用対策として、医師向け及び患者向け説明文書を作成することで副作用情報の周知を図り、何らかの異常を自覚した際は速やかに医師に連絡することを啓発したいと考える。検査間隔については投与開始後、少なくとも血液学的検査は 2 週時に 1 回、生化学的検査は 4 週時に 1 回、その後は定期的に臨床検査を行うよう添付文書に記載している。

審査センターは、投与前の血小板数、ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット及び好中球数が低値の患者では臨床検査値異常の発現頻度が高いことが示されていること（ト項「2(4)③性別、体重の影響について」、「2(4)⑤国内外の安全性の比較について」）から、投与前には必ず血液学的検査を実施し、投与中は、好中球数等の急激な減少が認められる 2 週時までは頻回、その後は投与終了後も含め定期的な検査を実施することが必要であると考えている。実施すべき検査の内容及び間隔等の詳細については、専門協議の結果を参考にしたいと考えている。

⑪ 副作用対策について

審査センターは、本薬に関連した臨床試験を含めると海外では 123 例の死亡例が報告されている事実から、rIFN α -2a に比し本薬特有の注意を要する事項はないとする申請者の見解は妥当ではないと考えている。したがって、さらなる注意喚起を行うための具体策について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。注意喚起の方策として、医師及び患者（家族）向けの説明文書を作成し、発現頻度の高い副作用や臨床検査値異常に関する情報を提供することとしたが、その内容においては、比較的良好に認められている副作用情報に関する記載と、死亡に至る可能性のある重篤な有害事象に対する注意喚起の記載が混在していたことから、今回、死亡に至る可能性のある重篤な有害事象項目や注意を要する臨床検査項目を「注意が必要な重大な副作用及び臨床検査値異常」として強調して記載するよう医師用の説明文書改定案を作成した。「注意が必要な重大な副作用及び臨床検査値異常」としては、海外において実際に死亡例として報告された副作用分類に合わせ、敗血症、肺炎などの「感染症」、

うつ、自殺企図などの「精神神経系症状」、呼吸困難、肺浸潤、間質性肺炎などの「肺機能不全」、ALT 上昇などの肝代償不全（肝不全）の徴候、高血圧、上室性不整脈、心筋梗塞、心不全などの「心血管系症状」について記載し、死亡に至る可能性は低い後遺症になりうる甲状腺機能障害、糖尿病などの「内分泌疾患」、網膜出血、網膜滲出液、乳頭浮腫などの「網膜症の症状」についても記載することとした。また、重要な臨床検査値異常として、血小板数、好中球数、ヘモグロビン減少などの「血球系障害」を記載し、さらには出血に関しては脳出血、消化管出血について個別に記載し、注意喚起を行うこととした。

審査センターは、この回答を了承した。

⑫ 市販後調査の計画案について

審査センターは、市販後臨床試験の計画を含む市販後調査計画案の提示を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。市販直後調査は、販売開始後 6 カ月間、「医療用医薬品の市販後調査等の実施方法に関するガイドライン(平成 12 年 12 月 27 日医薬安第 166 号)」に従い実施する。使用成績調査は、目標症例数を 1,000 例とし、使用実態下での有害事象の発生状況を把握するとともに、未知の副作用の検出、安全性に影響を与える要因及び有効性に影響を与える要因（セロタイプ、ウイルス量、IFN 前治療の有無、投与期間等）を把握するため、プロスペクティブ調査を実施する。特殊患者調査として妊婦特別調査をレトロスペクティブ調査として実施する。

審査センターは、国内第Ⅱ相試験の 1 試験からでは有効性の再現性についても推測できないため、以上の回答では十分とは判断できず、申請者に再度検討を求めている。

(5) リバビリンの併用について

国内では、IFN による C 型慢性肝炎の治療法の 1 つとして、IFN α -2b とリバビリンの併用療法が承認されている。リバビリンは IFN α -2b 以外の IFN 製剤との併用効能は現在承認されていないが、米国及び欧州等では本薬とリバビリンの併用療法が承認されている状況を考えると、本薬が国内で上市された場合には市販されているリバビリン製剤と併用される可能性が否定できない。本薬とリバビリンの併用に関しては、①本薬の国内第Ⅱ相試験において本薬 180 μ g 群では rIFN α -2a 群と比較して血球系有害事象の発現頻度が高いこと、②海外で実施された本薬とリバビリンの併用試験（治験番号 NV15801、参考資料ト-5）において、リバビリン併用群では本薬単独群と比較してヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、リンパ球減少の発現頻度が高いこと、③IFN α -2b とリバビリン併用治療においてリバビリン併用により白血球減少、赤血球減少、血小板減少等の血球系有害事象の増加が認められていること（rIFN α -2b 及びリバビリン併用療法の審査報告書（平成 13 年 9 月 18 日衛研発第 3490 号）同審査報告書(2)（平成 13 年 10 月 24 日医薬局審査管理課）、同審査報告書(3)（平成 13 年 11 月 5 日医薬局審査管理課））、④本薬の海外市販後

の安全性情報（ト項「2)(4)⑧海外臨床試験における死亡例について」及び「2)(4)⑨海外市販後の安全性情報について」の項参照）において因果関係が明らかに否定できない死亡例が併用症例に認められていることから、本薬にリバビリンを併用することにより、血球系有害事象発現頻度が類薬の経験を超えて増大する可能性が危惧される。臨床試験により国内における本薬とリバビリンの併用療法の有効性及び安全性の評価が終了するまでは、上述のような安全性に対する懸念から、併用療法は避けるべきと考え、添付文書においてその旨を注意喚起する必要があると考えている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により書面調査を実施したところ、一部に治験実施計画書からの逸脱が認められたものの、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を実施したところ、治験中に発生した重篤な有害事象に関する治験責任医師及び医療機関への情報伝達の遅延等の問題が指摘されたが、GCP 不適合に該当する違反事例はないと判断し、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

以上の審査の結果、審査センターは、本申請にあたっての臨床評価資料は国内第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験 1 試験ずつであり、十分な評価を行う上では情報が不足していることは否めないと考える。しかしながら、C 型慢性肝炎に対する有用な治療薬の医療現場への早期提供が望まれる現在の状況を考えると、有効性については国内第Ⅱ相 1 試験のみでその再現性が確認されておらず、またジェノタイプ 1b かつ 500KIU/mL 以上の症例に対する有効性は認められなかったものの、その他の症例については、本薬は週 1 回投与で近年承認された IFN α 製剤及び rIFN α -2b+リバビリン併用療法とほぼ同様な有効率が得られていること、安全性については国内と同一用量で実施された海外第Ⅲ相試験及び市販後安全性情報が参考となることから、現時点までのデータで承認するだけの妥当性はあるのではないかと考えている。ただし、国内臨床試験で重篤な有害事象例が報告され、海外では、その多くが因果関係は否定されているものの、死亡症例も多数発生していることから、安全性については十分な対策を講ずることと、市販後に国内第Ⅱ相試験で得られた有効性及び安全性を確認することなどが必須条件であると考えている。

審査報告 (2)

平成 15 年 7 月 24 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	ペガシス皮下注 180 μ g、ペガシス皮下注 90 μ g
[一 般 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]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 11 月 18 日 (ペガシス皮下注 180 μ g) 平成 15 年 7 月 10 日 (ペガシス皮下注 90 μ g)

2. 審査内容

審査センターは引き続き審査を実施すると共に、審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。これらを踏まえた審査結果を報告する。なお、製剤の販売名について、含量を力価表示と誤認されることを防ぐために、 μ g が付記された。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 安全性について

(1) 有害事象発現時期について

審査センターは、医療現場での使用にあたって特に注意を要する期間を明らかにする必要があると考え、国内第Ⅱ相及び海外第Ⅲ相試験のうち rIFN α -2a を対照とした試験における全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止を要した事象並びに本薬において特に問題と考えられる出血イベント及び感染症について、本薬群と対照群における発現時期を比較するよう申請者に求めた。

申請者は、上記の各事象について発現までの期間に関する Kaplan-Meier plot を提示し、対照群と本薬群における発現時期の差異並びにそれらの国内外の差異について以下のように回答した。

① 全有害事象について

各症例の初回有害事象の発現時期を比較すると、国内第Ⅱ相臨床試験では投与開始後 4 週までに rIFN α -2a 群では全例、本薬 180 μ g 群では 98%が有害事象を発現しており、発現時期に関して投与群間で大きな違いはないと考えられた。海外試験では、rIFN α -2a 群に比し本薬群では有害事象はやや遅く発現する傾向がみられたが、発現時期に関して投与群間で大きな違いはないと考えられた。

② 因果関係の否定できない重篤な有害事象について

国内第Ⅱ相臨床試験では、rIFN α -2a 群 (56 例) と本薬 180 μ g 群 (121 例) のいずれ

の群においても、投与 12 週までに半数以上が発現しており投与初期の発現率が高い傾向がみられたが、発現時期に関しては投与群間で大きな違いはないと考えられた。米国を中心とした海外第Ⅲ相臨床試験 (NV15496) では、rIFN α -2a 群 (193 例) と本薬 180 μ g 群 (197 例) のいずれにおいても発現率が低く、投与期間中の発現率は一定であった。欧州を中心とした海外第Ⅲ相臨床試験 (NV15497) では国内試験と同様の傾向を認め、rIFN α -2a 群 (235 例) と本薬 180 μ g 群 (253 例) のいずれにおいても投与 12 週までに半数以上が発現したが、発現時期に関して投与群間で大きな違いはなかった。

③ 投与中止を要した有害事象について

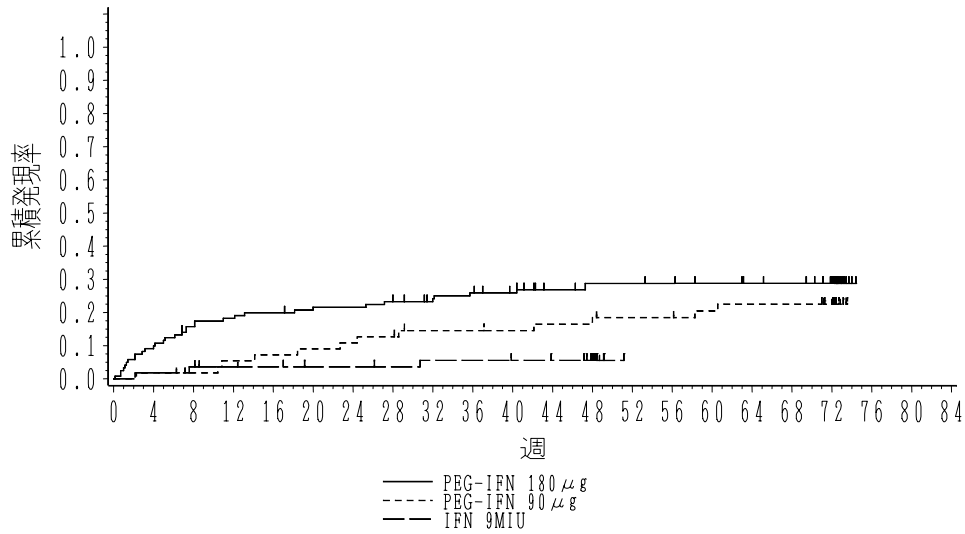
国内第Ⅱ相臨床試験では、rIFN α -2a 群と本薬 180 μ g 群のいずれにおいても投与 12 週までに約半数が発現し、発現時期に関しては投与群間で大きな違いはないと考えられた。欧州及び米国を中心とした海外第Ⅲ相臨床試験 (NV15497 及び NV15496) でも同様の傾向であった。

④ 出血イベントについて

国内第Ⅱ相臨床試験では、rIFN α -2a 群に比し、本薬群で出血イベントが多く認められた。投与群間で発現時期を比較すると、rIFN α -2a 群及び本薬 90 μ g 群において投与期間中一定の発現率であったのに対し、本薬 180 μ g 群では出血イベントの 50%以上が投与 8 週までに発現していた。米国を中心とした海外第Ⅲ相臨床試験 (NV15496) では、rIFN α -2a 群と本薬 180 μ g 群のいずれにおいても出血イベントの 50%以上が投与 8 週までに発現しており、本薬 135 μ g 群でやや遅い傾向がみられたが、発現時期に関して投与群間で大きな違いはないと考えられた。また、欧州を中心とした海外第Ⅲ相臨床試験 (NV15497) では、rIFN α -2a 群と本薬 180 μ g 群で投与 8 週までに出血イベントの約 40%が発現しており、発現時期に関して投与群間で大きな違いはないと考えられた。

以上のように、出血イベントの発現時期に関して国内外の臨床試験間で大きな違いはないと考えられたが、発現率に関しては、海外 NV15496 試験で 10.2% (20/197 例)、海外 NV15497 試験で 8.3% (21/253 例) であったのに対し、国内第Ⅱ相試験では 28.1% (34/121 例) と多く認められた。これは、国内試験の患者集団では、投与前の血小板数が海外試験に比し全体的に低いことが原因と考えられた。

JV15724 PEG-IFN 180 μ g 症例数=121例 イベント発現例数= 34例
 PEG-IFN 90 μ g 症例数= 57例 イベント発現例数= 12例
 IFN 9MIU 症例数= 56例 イベント発現例数= 3例



JV15724 Final SABETY
 有害事象（出血イベント）は、事象ごとに抽出
 イベント発現日：出血イベントとして分類される有害事象の初回発現日

出血イベントの発現までの期間に関する Kaplan-Meier plot（国内第Ⅱ相試験）

⑤ 感染症について

因果関係の否定できない重篤な感染症の発現状況を比較すると、国内第Ⅱ相臨床試験では、rIFN α -2a 群、本薬 180 μ g 群で各 1 例の発現であったため、発現時期の比較は困難であった。海外試験においても、発現例数が少なく比較は困難であった。

重篤でないものも含めて感染症に関連する有害事象の発現状況を比較すると、国内第Ⅱ相臨床試験では、rIFN α -2a 群と本薬群のいずれの投与群においても投与期間中一定の発現率を示しており、発現時期に関して投与群間で大きな違いはないと考えられた。欧州及び米国を中心とした海外第Ⅲ相臨床試験（NV15497 及び NV15496）でも同様の傾向であった。

⑥ 審査センターの判断

審査センターは、国内第Ⅱ相における 180 μ g 群における出血イベントの半数以上が投与 8 週間までに、因果関係が否定できない重篤な有害事象及び投与の中止を要した有害事象について半数以上が投与 12 週までに発現していることから、投与初期には特に集中的な注意が必要と考える。さらに、それ以降も投与期間を通じて有害事象の発現が認められていることから、投与期間中及びその後の観察期間も含め十分な注意が必要と考える。

特に出血に関連する有害事象発現率は、国内第Ⅱ相試験において rIFN α -2a 群 5.4% (3/56 例)、本薬 180 μ g 群 28.1% (34/121 例) と、本薬群において著しく高いが、本薬 180 μ g 群にのみ認められた 7 例の網膜出血は投与開始後 48 週まで一定の傾向なく認められている。

さらに、国内第Ⅱ相試験の 180 μ g 群で投与 301 日目に特発性血小板減少性紫斑病を発現した患者が認められており、また 2003 年 7 月 4 日に審査センターに提出された海外臨床試験中の副作用報告では、46 歳の女性に本薬 180 μ g の投与開始後 40 週で血小板減少を発現して上下肢に紫斑を認めている。この患者はその後特発性血小板減少症と診断されたが発症 10 日後に消化管出血により死亡している（申請者症例管理番号 339373）。これらを踏まえると、投与開始初期に集中した注意が必要であるのはもちろんのこと、臨床検査及び注意深い経過観察は投与初期のみならず全投与期間中を通じて行われるべきであると考え。

(2) 血球系有害事象の回復期間について

審査センターは、本薬では既存の IFN と比較して血中半減期が延長していることから、血球系有害事象の回復までの期間について検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬 180 μ g 投与群で rIFN α -2a 群に比して長く持続した臨床検査値異常としては、甲状腺機能低下症、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、タンパク尿陽性、赤血球減少であったが、rIFN α -2a 群の方が長く持続した臨床検査値異常はなかった（下表参照）。しかしながら、これらの臨床検査値異常に関連した重篤な有害事象は認められず、本薬において特に注意を要するものはないと考える。

本薬 180 μ g 群と rIFN α -2a 群で回復期間が異なる臨床検査値異常（国内第Ⅱ相試験）

臨床検査値異常 持続日数（日）	rIFN α -2a 9MIU (N=56)				本薬 180 μ g (N=121)				IFN 群との持続日数の差 (日)
	n	最小値	中央値	最大値	n	最小値	中央値	最大値	
甲状腺機能低下症	3	52	83	235	3	196	330	341	247
リンパ球数減少	20	12	147	611	67	10	360	561	214
ヘマトクリット減少	8	15	78	283	28	29	281	470	203
白血球減少	39	8	127	330	87	15	328	561	201
好中球数減少	51	8	161	384	103	8	357	533	196
タンパク尿陽性	5	2	45	378	11	8	232	510	187
赤血球数減少	5	29	127	169	31	29	281	439	154

審査センターは、本試験においてこれらの症例が重篤な事象に至らなかったものの、対処が遅れば致命的になることも予想され、本試験の安全性プロファイルや海外の市販後安全性情報を踏まえると、本薬が既存の IFN 製剤と比較して特に注意を要するものはないとする申請者の主張は妥当ではないと考える。したがって、安全性確保のためには、本薬に特徴的と考えられる安全性プロファイルを明らかにし、それらの症例に対して十分な対

策が必要と考える (3)安全性確保のための対策についての項参照)。

2) 提出された資料に基づく承認の可否について

審査センターは、これまでの審査を踏まえて、本申請に当たって提出された資料では臨床の有効性の十分な評価が困難であることは否めないものの、本薬をなるべく早く臨床現場に供給する必要性を勘案し、安全性については国内と同一用量で実施された海外第Ⅲ相試験及び市販後安全性情報が参考となることから、現時点までのデータで承認を行うことは可能であると判断したが、この審査センターの判断の妥当性について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、国内外の試験を対比できるような臨床試験の設計がなされていないこと、国内のデータが不十分であり検証的解析がなされていないこと、目標症例数の設定根拠が妥当ではないことなど、臨床試験成績について厳しい意見が出された。しかしながら、週 1 回投与となることで患者及び医療従事者の負担が軽減するという点での臨床的意義は大きく、安全性の面で危惧される点はあるものの、投与開始基準や減量基準に関する情報提供や注意喚起が適切になされた上であれば、承認は可能とする意見でまとまった。参考委員の意見を踏まえ、審査センターは、添付文書上で副作用に関して適切に注意喚起し安全性を確保するとともに、市販後に十分な調査及び臨床試験を実施することが必要と考えた。

3) 安全性確保のための対策について

国内第Ⅱ相試験において、本薬群では rIFN α -2a 群と比較して発熱、倦怠感等のインフルエンザ様症状など患者が自覚できる有害事象の発現頻度は低いが、その一方で血小板、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット等の血球系臨床検査値異常の発現頻度が明らかに高いことが認められている。このことから、投与に際しては頻回の検査及び添付文書における注意喚起が必要とする審査センターの判断は、専門委員より支持された。さらに専門委員からは、本薬の効果持続時間は長く、副作用回避のための投与中止に速効性がないことから、投与開始及び減量・中止基準を具体的に添付文書に記載するべきであるという意見も出された。また、専門委員の間で入院の必要性について議論がなされた。申請者は投与初期 2 週間の入院を推奨すると回答しているが (審査報告(1)「2. 2)(4)⑩投与時の安全対策について」)、添付文書にも記載を行うべきであるとする意見が出された一方で、重要なことは入院すること自体ではなく頻回に血液生化学的検査を行うことであるとの意見も出された。また、投与開始及び減量・中止基準については、国内第Ⅱ相試験における基準を参照とした申請者による添付文書 (案) が概ね了承された。

これらの意見を踏まえて、審査センターは、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に、好中球、血小板及びヘモグロビンについて基準となる投与前値及び減量基準を記載すると共に、これらの投与前の検査値が低い患者など重篤な有害事象発現のおそれのある患者については投与開始から 2 週間は原則入院させるよう記載し、また「重要な基本

的注意」の項に、投与初期 2 週間は週 2 回以上検査を実施することと、それ以降も毎回投与直前の血球数を確認の上投与することを記載するよう申請者に求めた。これらの点について適切に添付文書の整備がなされたため、審査センターは添付文書(案)を了承した。

4) 注意喚起の必要な投与対象について

審査センターは、有害事象及び臨床検査値異常の発現リスクの増加傾向を認めた高齢者、投与前の血小板、ヘモグロビン及び白血球が低い患者並びに低体重の患者に対しては、投与に際して特に注意が必要と考えている。

専門委員からは、体重 60kg を境とした低体重患者に対して特に注意喚起が必要とする審査センターの見解に対して、体重と相関のある年齢、性、臨床検査値などの交絡因子が関与している可能性が否定できないことから、示された解析結果からだけでは有害事象と体重との関係が明らかでないとの意見が出された。また、提出された臨床試験に組み込まれた患者全体の体重の中央値がほぼ 60kg であったことから、60kg 以下の患者を低体重とすること自体の妥当性も問題とされた。一方で、体重別に投与量を調節することについて検討の余地があるのではないかと意見も出された。

審査センターは、以上の意見を踏まえ、体重 50kg 及び 40kg を境とした際に有害事象や臨床検査値異常の発現率に差が認められないかどうかを確認する必要があると考え、申請者にこれらの解析を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相試験において本薬 180 μ g 群で発現した臨床検査値異常及び副作用について、50kg を境とした患者集団について 10%以上異なった事象について集計し体重の影響を検討したところ以下の通りであった。なお、体重 40kg 未満の症例はいなかった。

本薬 180 μ g 群における体重 50kg を境としたときの副作用発現頻度の差 (国内第Ⅱ相試験)

副作用 臨床検査値異常	50kg 以上 (n=103)		50kg 未満 (n=18)		発現率(%)差 50kg 未満 - 50kg 以上
	発現例	発現率	発現例	発現率	
咽頭痛 NOS	20	19.4	8	44.4	25.0
脱毛	35	34.0	10	55.6	21.6
頭痛 NOS	60	58.3	14	77.8	19.5
四肢痛	5	4.9	4	22.2	17.3
不眠増悪			3	16.7	16.7
易刺激性	6	5.8	4	22.2	16.4
浮動性めまい	12	11.7	5	27.8	16.1
そう痒症 NOS	18	17.5	6	33.3	15.8
頻尿	1	1.0	3	16.7	15.7
背部痛	25	24.3	7	38.9	14.6
口内炎	8	7.8	4	22.2	14.4

腹痛 NOS	9	8.7	4	22.2	13.5
うつ病 NOS	4	3.9	3	16.7	12.8
歯肉出血	5	4.9	3	16.7	11.8
眼脂			2	11.1	11.1
耳鳴			2	11.1	11.1
注射部位出血	1	1.0	2	11.1	10.1
下腹部痛	1	1.0	2	11.1	10.1
頸部痛	1	1.0	2	11.1	10.1
円形脱毛症	1	1.0	2	11.1	10.1
過角化	1	1.0	2	11.1	10.1
ろう NOS	1	1.0	2	11.1	10.1
ヘモグロビン減少	20	19.4	9	50.0	30.6
赤血球数減少	23	22.3	8	44.4	22.1
リンパ球数減少	55	53.4	13	72.2	18.8
ヘマトクリット減少	21	20.4	7	38.9	18.5
血小板数減少	78	75.7	16	88.9	13.2
好中球減少	80	77.7	15	83.3	5.6

*斜体は発現率に 5%以上 10%未満の差が認められたもの

臨床検査値異常では、ヘモグロビン減少、リンパ球減少及び血小板減少の 3 項目は、50kg 未満の低体重患者において、より発現率が高まることが示唆された。また、副作用については、50kg 未満の患者が 18 例と少ないため発現頻度の低い副作用では体重の影響を反映していない可能性があるが、60kg 未満の患者で多く認められた副作用のうち、50kg 未満の患者においても多く認められた副作用は脱毛、頭痛、四肢痛、浮動性めまい及びうつ病であった。

審査センターはこの解析結果より、50kg 未満の患者では副作用及び臨床検査値異常の発現頻度が高い傾向が示されたことから、添付文書において低体重（50kg 未満）の患者に対する注意喚起を行うよう申請者に求めた。申請者は添付文書にこの旨を記載すると回答したため、審査センターは了承した。

5) 90 μ g 製剤の必要性について

専門委員より、本薬では減量基準が設定されることから、減量に用いる 90 μ g 製剤が実地医療において必須であるとする意見が出された。

審査センターは、国内第 II 相試験において本薬 180 μ g 群では約 10%の患者が 1 回以上の減量投与を受けていること（審査報告(1)「2. 2)(4)⑥本薬の用量調節について」）及び専門委員の意見を踏まえ、申請者に本薬 90 μ g 製剤を申請するよう求めた。

これを受けて、申請者は平成 15 年 7 月 10 日付で 90 μ g 製剤を申請した。90 μ g 製剤の審査内容は後日報告する。

6) 市販後臨床試験について

国内第Ⅱ相試験 1 試験からでは有効性の再現性については推測でしかないため、市販後臨床試験を実施して有効性を検証する必要があり、また、国内では IFN 製剤の治療歴を有する患者に対する本薬の有効性及び安全性は検証されていないことから、確認する必要があるとする審査センターの判断は、専門委員より支持された。

審査センターは市販後調査において本薬の有効性及び安全性の検証も含めた市販後調査計画の骨子(案)を提出するよう申請者に求めた(「9)市販後安全対策及び市販後調査について」参照)。

7) リバビリンの併用について

審査センターは、本薬とリバビリンの併用により有害事象発現頻度が増加する可能性を危惧し、国内臨床試験により本薬とリバビリンの併用療法の有効性及び安全性評価が終了するまでは併用療法は避け、その旨を添付文書に記載して注意喚起を行う必要があると考えているが、この審査センターの判断は、専門委員より支持された。

これを踏まえて、審査センターは申請者に対して、添付文書上に本薬をリバビリンと併用した時の国内における有効性及び安全性は確立していないため使用しない旨の注意喚起を行うよう求め、添付文書(案)において注意喚起がなされたことを確認した。

8) 長期安全性について

審査センターは、本薬の 48 週以上投与の有効性・安全性が確立されていないことから、添付文書上に「48 週以上投与の有効性・安全性が確立されていない」ことを記載する必要があると考え、申請者に記載を求めたところ、適切に記載されたので、これを了承した。

9) 市販後安全対策及び市販後調査について

本薬は国内での投与経験が少なく、また重篤な有害事象の発現が国内外で報告されていることから、市販後においては十分な安全対策が必要である、との審査センターの判断は、専門委員からも支持された。審査センターは、申請者に市販後調査も含めた安全対策について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のような市販後調査の骨子(案)を提出するとともに、安全確保対策について説明した。

市販直後調査において、本薬投与時の安全性情報を 2 週間に 1 回以上の医療機関へ訪問により収集し、1 カ月毎に医療機関への情報提供を行う。

使用成績調査において、180 μ g 投与時の安全性情報及び減量(90 μ g 投与)時の有効性及び安全性情報を収集し、また、好中球、血小板及びヘモグロビンの臨床検査値を収集して、減量基準の妥当性についても検討する。情報収集は各患者について 6 カ月毎に行い、医療機関への情報提供は当初 2 年間は 6 カ月毎、その後は 1 年ごとに実施する。

特別調査は、使用成績調査にて収集された症例から慎重投与の中でも特に注意が必要と考えられる心疾患、精神神経障害、高度腎障害のある患者を抽出し安全性に影響を及ぼす要因を把握する。抽出症例が十分でない場合は、別途特別調査の実施を検討する。また、48 週間を超える長期投与例を使用成績調査から抽出し、長期投与時の安全性を検討する。

市販後臨床試験として、「Genotype 1b 高ウイルス量例(100KIU/mL 以上)」以外の IFN 既治療又は未治療の C 型慢性肝炎患者に対する本薬の安全性及び有効性を検討する。この試験の中で、抗体産生についても検討する。

また、市販後の安全確保を徹底する体制として、市販後 1 年間は施設・医師要件を確認して納入医療機関を限定し、流通も管理する。納入する医療機関には安全性情報及び安全性対策を中心とした十分な説明を行う。市販後調査等を通じて収集した情報については、副作用症例検討会、メディカルアドバイザー検討会及び PMS 委員会によって定期的に評価し医療機関にフィードバックすることを計画している。

審査センターは、この回答を了承した。

3. 審査報告(1)修正箇所

審査報告(1)について、以下の点を修正する。なお、これらの修正は、審査報告(1)における本薬の評価に影響しない。

- ・ p.22、6 行目の「PEG 化により半減期が顕著に延長しているとしたことについて、示された結果からはそのように理解できないことから、申請者がその判断に至った根拠について説明することを求めたところ」の記載を「PEG 化しても半減期は顕著に延長せず、また、用量相関性が認められなかったことについて説明することを求めたところ」に修正する。
- ・ p.47、28 行目及び p.52、17 行目の「高度な副作用又は臨床検査値異常を発現した症例は 5 例」の記載を「高度な副作用を発現した症例は 5 例」に修正する。
- ・ p.52、15 行目の「臨床検査値異常により減量又は中止の処置を要した症例」の記載を「臨床検査値異常により減量又は休薬の処置を要した症例」に修正する。

4. 総合判断

以上の審査結果より、審査センターは、下記の承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。再審査期間は 6 年間、本薬の原薬及び製剤は劇薬に相当すると判断する。

[承認条件]

C 型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

平成 15 年 8 月 26 日
医薬食品局審査管理課

審査報告書 (2)

1. 申請品目

[販売名] ペガシス皮下注 180 μ g、ペガシス皮下注 90 μ g
[一般名] ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 11 月 18 日 (ペガシス皮下注 180 μ g)
平成 15 年 7 月 10 日 (ペガシス皮下注 90 μ g)

2. 審査結果

本薬の製造工程において、生物由来原材料である $rIFN\alpha-2a$ の生産培養時の $rIFN\alpha-2a$ に添加されている。 $rIFN\alpha-2a$ について、その原材料が適切に管理されていること並びに製造工程において適切な不活化処理がなされていることが確認できたことから、本薬の原薬及び製剤は生物由来製品には該当しないと判断した。なお、この判断は、平成 15 年 8 月 8 日開催の薬事食品衛生審議会の医薬品第一部会において了承された。

衛研発 第 3415 号

平成 15 年 9 月 3 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書(3)

平成 15 年 7 月 24 日衛研発第 3233 号にて審査結果を報告した時点において継続中であつた医薬品ペガシス皮下注 180 μ g 及びペガシス皮下注 90 μ g について、医薬品医療機器審査センターでの追加の審査結果を以下の通り報告する。

審査結果

平成 15 年 9 月 3 日作成

- [販 売 名] ペガシス皮下注 180 μ g、ペガシス皮下注 90 μ g
- [一 般 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] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 11 月 18 日 (ペガシス皮下注 180 μ g 輸入承認申請)
平成 15 年 7 月 10 日 (ペガシス皮下注 90 μ g 輸入承認申請)
- [申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[審査結果]

90 μ g 製剤の規格及び試験方法並びに安定性に関する資料について審査した結果、製剤の品質が適切に保証されることが確認できたことから、承認して差し支えないと判断した。

審査報告

平成 15 年 9 月 3 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	ペガシス皮下注 180 μ g、ペガシス皮下注 90 μ g
[一 般 名]	ペグインターフェロン α 2a (遺伝子組換え)
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 11 月 18 日 (ペガシス皮下注 180 μ g) 平成 15 年 7 月 10 日 (ペガシス皮下注 90 μ g)

2. 審査内容

平成 15 年 8 月 8 日の医薬品第一部会における審議後、申請者より 90 μ g 製剤について規格及び試験方法並びに安定性に関する資料が追加提出され、審査センターにて、以下の審査を実施した。

1) 90 μ g 製剤の品質について

90 μ g 製剤は国内臨床試験に使用した製剤と同一処方のもので、180 μ g 製剤と有効成分の濃度のみが異なり、その他の処方共通である。規格及び試験方法は 180 μ g 製剤に準じて整備されている。純度試験の RP-HPLC 法及び SEC 法並びに定量法については、製剤を希釈せず直接 HPLC で分析する方法を採っているため、90 μ g 製剤について新たにバリデーションが実施され、分析法として適切な検出感度及び定量性を有することが確認された。また、製剤ロットについて規格試験に関する実測値が示された。審査センターは、設定された規格及び試験方法を妥当と判断した。

安定性については、g 原薬より調製された製剤について長期保存試験 (5 $^{\circ}$ C、24 カ月)、中間的試験 (15 $^{\circ}$ C、12 カ月)、加速試験 (25 $^{\circ}$ C、6 カ月) の成績が提出された。加速試験条件下で含量の減少 (%) 及び純度の低下が認められ、中間的試験 12 カ月及び長期保存試験 24 カ月時点で ~ % の含量の低下が認められた。申請者は 90 μ g 製剤について 2~8 $^{\circ}$ C で保存するとき 24 カ月間安定であるとしており、審査センターは製剤の貯法及び有効期間の設定を妥当と判断した。なお長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により書面調査を実施したところ、資料の信頼性に関する問題は指摘されなかったことから、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

以上の審査の結果、90 μ g 製剤の品質保証が適切になされることが確認できたことから、承認して差し支えないと判断した。審査結果について、薬事分科会に報告する。