

本質

(日本名)

ペグインターフェロン アルファ - 2b(遺伝子組換え): インターフェロン
アルファ - 2b(遺伝子組換え) (C₈₆₀H₁₃₅₃N₂₂₉O₂₅₅S₉; 分子量: 19268.91)
のアミノ酸残基 (Cys¹, His⁷, Lys³¹, His³⁴, Lys⁴⁹, Lys⁸³, Lys¹¹²,
Lys¹²¹, Tyr¹²⁹, Lys¹³¹, Lys¹³³, Lys¹³⁴, Ser¹⁶³ 及び Lys¹⁶⁴) の 1 箇所
に 1 分子のメトキシポリ(エチレングリコール)(平均分子量: 約 12,000)
がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質(分子量: 約
32,000)

(英名)

Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination): Modified
protein (molecular weight: ca 32,000) consisting of Interferon
Alfa-2b (C₈₆₀H₁₃₅₃N₂₂₉O₂₅₅S₉; molecular weight: 19268.91)
covalently attached to one molecule of methoxypoly (ethylene
glycol) (molecular weight: ca 12,000) at one amino acid residue
(Cys-1, His-7, Lys-31, His-34, Lys-49, Lys-83, Lys-112, Lys-121,
Tyr-129, Lys-131, Lys-133, Lys-134, Ser-163, and Lys-164)
through a carbonyl group

[特記事項]

優先審査

[販売名]

レベトールカプセル 200mg

[一般名]

リバビリン

[申請年月日]

平成 16 年 2 月 27 日(輸入承認事項一部変更承認申請)

[申請者]

シェリング・プラウ株式会社

[申請区分]

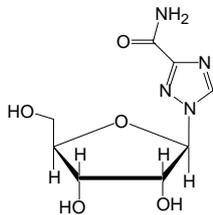
新効能医薬品 1-(4)

[化学構造式]

分子式

C₈H₁₂N₄O₅; 分子量: 244.20

構造式



化学名

(日本名)

1-β-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

(英名)

1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide

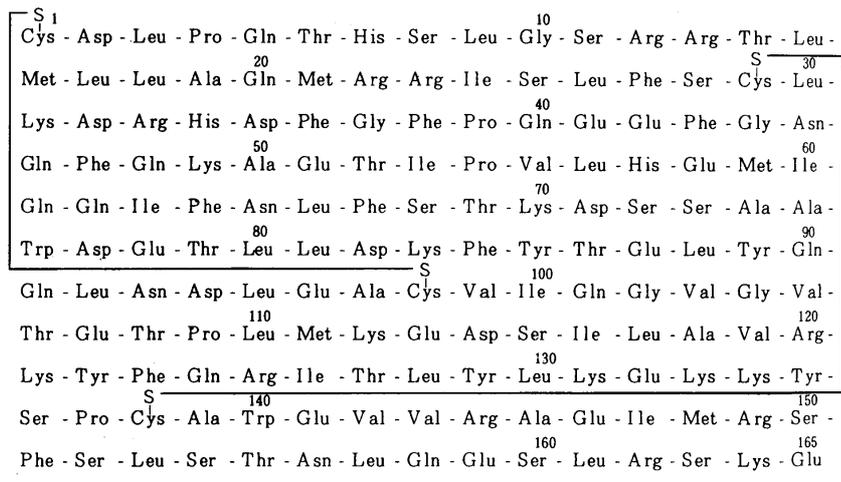
[特記事項]

優先審査

[販売名]

イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000

[一 般 名] インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)
 [申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
 [申請 者] シェリング・プラウ株式会社
 [申請 区分] 新用量医薬品 1-(6)
 [化学構造式]
 分子式 $C_{860}H_{1353}N_{229}O_{255}S_9$
 構造式 165 個のアミノ酸残基からなる蛋白質



IFN -2b のアミノ酸一次配列

[特記事項] 優先審査
 [審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 8 月 10 日作成

[販 売 名] ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
[一 般 名] ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認申請)
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[特 記 事 項] 優先審査

[販 売 名] レベトールカプセル 200mg
[一 般 名] リバビリン
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[特 記 事 項] 優先審査

[販 売 名] イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000
[一 般 名] インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[特記事項] 優先審査

[審 査 結 果]

Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象とした第 Ⅲ 相試験 (非盲検、無作為化並行群間比較試験) において、ペグインターフェロン アルファ - 2b・リバビリン併用 (PEG/R) 群 (1.5 μ g/kg、1 週間 1 回、48 週間皮下投与にリバビリン 600 ~ 1000mg を併用) とインターフェロン アルファ - 2b・リバビリン併用 (IFN/R) 群 (6MIU 週 6 回 2 週間、その後週 3 回 46 週間筋肉内投与にリバビリン 600 ~ 1000mg を併用) 群の投与終了後 24 週時のウイルス陰性化 (SVR) 率はそれぞれ 47.6% 及び 44.8% であり、IFN/R 群に対する PEG/R 群の非劣性が検証された。また、当該試験において得られた PEG/R 群及び IFN/R 群の SVR 率は、IFN/R 既承認時の 24 週間投与試験での SVR 率 (Genotype 1 かつ高ウイルス量で 16%) に比べて高いものであった。

当該試験時、被験者の安全性確保のために設定された血球系検査値による治験薬減量基準への該当又は有害事象の発現により治験薬の減量、休薬又は中止を要した患者が PEG/R 群で 71.7% (182/254)、IFN/R 群で 68.3% (172/252) に上ったが、減量・休薬を伴いながらも全体の 79.5% (202/254) 及び 78.6% (198/252) は 48 週間の投与を完了した。この試験結果より、用法・用量に減量の必要性を明記することとし、投与中の血球系の推移には十分な注意を払いつつ減量等の対応を行うことが必要であること、減量等を必要とする可能性が高いハイリスク群 (投与前血球系検査値が低値の患者、女性、高齢者) には特に注意が必要であることを添付文書等に記載して十分な注意喚起を行う必要があると判断した。

安全性については、PEG/R 群で注射部位紅斑等の投与部位障害が多く発生した点、治験薬の減量を要した血球系有害事象の発現時期及び減量後の検査値の回復に関して、PEG/R 群の方が検査値の回復に若干遅れが認められた点等の差が認められたが、そのほか発現する有害事象とその頻度及び程度に、PEG/R 群と IFN/R 群とで問題になる差は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の承認条件を付した上で、下記の効能・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した。

- [販 売 名] ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
- 【効能・効果】 リバビリンとの併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
セログループ 1(ジェノタイプ (1a)または (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者
- 【用法・用量】 リバビリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)として 1 回 1.5 μ g/kg を週 1 回皮下投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
- 【承認条件】 より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験(比較試験)を実施し、結果を速やかに報告すること。

- [販 売 名] レベトールカプセル 200mg
- 【効能・効果】 1. インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)との併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
・ セログループ 1(ジェノタイプ (1a)または (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者
- 【用法・用量】 インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)と併用すること。
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

			リバビリンの投与量		
			1日の投与量	朝食後	夕食後
セログループ1(ジェノタイプ (1a)又は(1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
		80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg
上記以外の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超える	800mg	400mg	400mg

【承認条件】

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

[販売名]

イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000

【効能・効果】

- ・ 次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 1. 本剤単独の場合
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値ではない患者
 2. リバビリンとの併用の場合
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- ・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- ・ 腎癌
- ・ 慢性骨髄性白血病
- ・ 多発性骨髄腫

【用法・用量】

- ・ C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人には、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 600 万 ~ 1,000 万国際単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。

- ・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

通常、成人には、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として 1 週目 1 日 1 回 600 万 ~ 1,000 万国際単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万国際単位を筋肉内に投与する。

ただし、投与開始日は 1 日 1 回 300 万国際単位又は 600 万国際単位を

投与する。

・腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

通常、成人には、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として1日1回300万~1,000万国単位を筋肉内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

インターフェロン アルファ - 2b(遺伝子組換え)の投与に際しては、1バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1mLに溶解して用いる。

審査報告(1)

平成 16 年 7 月 16 日

・申請品目

1. 申請品目

- [販 売 名] ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
- [一 般 名] ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)
- [申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1 バイアル中にペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) 74 μ g、148 μ g または 222 μ g を含有する凍結乾燥注射用製剤
- [申請時効能・効果] リバビリンとの併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
セログループ 1 (ジェノタイプ (1a) または (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者
- [申請時用法・用量] リバビリンと併用すること。
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.5 (1.250 ~ 1.875) μ g/kg を週 1 回皮下投与する。
本剤の投与に際しては、1 バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL に溶解し、患者の体重に応じて必要量を用いる。
- [特 記 事 項] 優先審査
- [販 売 名] レベトールカプセル 200mg
- [一 般 名] リバビリン
- [申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
- [剤型・含量] 1 カプセル中にリバビリン 200mg を含有する経口剤
- [申請時効能・効果] 1. インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) との併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) セログループ 1 (ジェノタイプ (1a) または (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (下線部 : 今回追加)
- [申請時用法・用量] インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフ

エロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) と併用すること。
 通常、成人には、下記の用法・用量のリバピリンを経口投与する。

			リバピリンの投与量		
			1日の投与量	朝食後	夕食後
セログループ1(ジェノタイプ (1a) 又は (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
		80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg
上記以外の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超える	800mg	400mg	400mg

(既承認用法・用量) インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) と併用すること。
 通常、成人には、リバピリンとして1日 600～800mg を1日2回に分けて連日朝夕食後経口投与する。
 体重 60kg 以下の場合は1日 600mg、また体重 60kg を超える場合は1日 800mg とする。なお、投与量を1日 600mg とする場合は朝食後 200mg、夕食後 400mg を経口投与する。

インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) は、1日1回 600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。

[特記事項] 優先審査

[販売名] イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000
 [一般名] インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)
 [申請者] シェリング・プラウ株式会社
 [申請年月日] 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
 [剤型・含量] 1バイアル中にインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) 300 万国際単位、600 万国際単位または 1,000 万国際単位を含有する凍結乾燥製剤

[申請時効能・効果]

- ・ 次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 1. 本剤単独の場合
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値ではない患者
 2. リバピリンとの併用の場合
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- ・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- ・ 腎癌
- ・ 慢性骨髄性白血病
- ・ 多発性骨髄腫

[申請時用法・用量]

・ C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人には、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 600 万 ~ 1,000 万国際単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。

~~リバビリンを併用する場合、リバビリンは 1 日 600 ~ 800mg を 1 日 2 回に分けて連日朝夕食後経口投与する。なお、リバビリンは、体重 60kg 以下の場合には 1 日 600mg、また体重 60kg を超える場合は 1 日 800mg とする。投与量を 1 日 600mg とする場合は朝食後 200mg、夕食後 400mg を経口投与する。~~

・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

通常、成人には、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として 1 週目 1 日 1 回 600 万 ~ 1,000 万国際単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万国際単位を筋肉内に投与する。

ただし、投与開始日は 1 日 1 回 300 万国際単位又は 600 万国際単位を投与する。

・ 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

通常、成人には、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 300 万 ~ 1,000 万国際単位を筋肉内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) の投与に際しては、1 バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1mL に溶解して用いる。

(取消線 : 今回削除)

[特記事項]

優先審査

・ 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ペグインターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) (以下、PEG-IFN -2b 又は本薬) は、インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え) (IFN -2b) に平均分子量約 12,000 のメトキシポリエチレングリコール (PEG) を共有結合した修飾タンパク質であり、米国 社の PEG 修飾技術を応用し、米国 Schering-Plough 社において開発されたものである。IFN -2b を PEG で修飾して高分子化を図ることにより、主として腎からの排泄が抑制され、生体内での保持時間が長くなることにより持続的な体内動態を示すことが期待でき、非 PEG 修飾型 IFN 製剤と比べ投与回数を減らすことが可能な薬剤として開発された。

C 型慢性肝炎は C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染により引き起こされる慢性肝疾患である。慢性肝炎では肝機能異常を繰り返しながら徐々に肝線維化が進行し、20 ~ 30 年を経て肝硬変へと進展し、肝細胞癌を発症する。HCV はその遺伝子型 (genotype) により genotype 1 ~ 6 に分類され、本邦及び米国では genotype 1 がおよそ 70 ~ 75% を占め、残りを本邦では genotype 2、米国

では genotype 2 及び 3 がその大半を占めている。抗ウイルス療法の治療効果には genotype 及び投与前の血中 HCV-RNA 量が影響し、「genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者における有効性は低いことが明らかとなっている。

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法としては、本邦では 1991 年以降、各種インターフェロン (IFN) 単独投与が用いられてきており、2001 年には IFN α -2b と抗ウイルス薬であるリバビリンの併用投与 (IFN/R 併用投与) が承認されている。しかし、IFN/R 24 週間併用投与による HCV-RNA 持続陰性化率は、「genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者で 17~20%、「genotype 1 かつ高ウイルス量」以外の患者で 76%と報告されており、本邦の C 型慢性肝炎患者の大部分を占める「genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者に対する治療効果は十分とは言えないのが現状である。

本申請では、本薬については、リバビリンとの併用による genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する適応について承認申請がなされている。リバビリンについては、本薬との併用に関する用法追加に加え、申請適応においては体重 80kg を超える場合には用量を 1,000mg とするための変更が申請されている。IFN α -2b については、リバビリンの用量変更に伴い、用法・用量欄からリバビリンの用量に関する記載を削除し、「用法・用量に関連する使用上の注意」欄にリバビリンの用量を記載するための変更と、品質 (製造工程) に関する変更が申請されている。

なお、本薬は、欧米では C 型慢性肝炎に対する本薬単独投与の開発が先行し、PEG/R 併用投与については、欧州では 2001 年 3 月、米国では 2001 年 8 月に承認され、現在 68 カ国 (2004 年 1 月現在) で承認されている。

また、類薬として本邦では、PEG 化製剤としてペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (ペガシス®: 中外製薬株) が、C 型慢性肝炎に対する単独投与について 2003 年 10 月に承認されている。

2. 品質に関する資料

本薬は、IFN α -2b に平均分子量約 12,000 のモノメトキシポリエチレングリコール (以下、PEG) を結合比率 1:1 で共有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) 原薬

1) 原薬の製造について

本薬は において製造される。

製造原料である IFN α -2b 原液は、既承認の注射用 IFN α -2b 製剤 (イントロン A 注射用) の原薬と同じものであるが、イントロン A 注射用の別紙規格原薬とは異なる自社基準で管理されている。管理規格として、性状、確認試験 (抗ウイルス活性、分子量 (ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE)、MALDI-TOF 質量分析)、ペプチドマップ、等電点 (等電点電気泳動 (以下、IEF)、キャピラリー電気泳動)、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列)、力価、比活性、テトラサイクリン、純度 (SDS-PAGE (還元、非還元)、大腸菌由来タンパク質、デアミド体、N 末端メチオニン、イソフォーム、サイズ排除クロマトグラフィー) が設定されている。

PEG 化に用いる製造原料である

()については受け入れ規格として、外観、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、 、エンドトキシン、残留溶媒、含湿度、 、¹H-及び¹³C-核磁気共鳴スペクトル並びに重金属が、また、 の原料である ()についても外観、分子量、 、含湿度及び量の各項目が設定されている。

原薬は、 と IFN -2b のアミノ基、イミダゾール基又はヒドロキシ基の間にウレタン結合を形成することにより製造され、PEG 化の反応条件は工程内管理項目として管理されている。 、 により (A*)、 及び未反応試薬等を除去した後、 、 を行って原薬が得られる。 、 の工程が重要工程とされ、管理項目が設定されている。

製造工程の経緯として、国内臨床試験で用いた製造工程(工程)と、市販予定製剤での製造工程(工程)についてプロセスバリデーションが実施されている。 工程においては、 、 のほか、 工程で が変更されている。工程由来不純物の除去効率においてスケールアップに伴う低下は認められず、また製造された原薬の純度、PEG の結合位置異性体の構成比及び安定性において同等であったとの試験成績が提出されている。

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、IFN -2b 原液中に含まれる IFN -2b イソフォーム等関連物質の含量等について IFN -2b の段階でのみ管理されており PEG 修飾後の原薬では規格化されていないこと、IFN -2b 関連物質の含量は本薬の品質に影響を与える可能性があることから、製造原料である IFN -2b の品質管理が重要であると判断し、IFN -2b の管理規格を申請書に記載するよう求めた。また、製剤原料である 及び についても、受け入れ規格として では規格化されていない残留溶媒、純度、分子量等が設定されており、これらの品質は本薬の品質に影響を与える可能性があることから、 及び について管理規格を申請書に記載するよう求めた。申請者は IFN -2b、 及び について管理規格を申請書に記載すると回答したので、これを了承した。

2) 原薬の特性について

本薬の構造について、マスペクトル(MALDI-TOF 質量分析)、HPLC パターン(サイズ排除 HPLC(HPSEC)、陽イオン交換 HPLC(HPIEC))、ペプチドマップ、円二色性スペクトル、電気泳動的性質(SDS-PAGE/イムノプロット、IEF)が実施されている。

質量分析において、分子量 31821.2 に分子イオンピークが認められ、IFN -2b の 1 分子あたり 1 本の PEG が結合した mono-pegylated IFN -2b (mono-PEG-IFN) が主成分であることが支持されている。なお、IFN -2b の分子量は 19,269、PEG の分子量は約 12,000 である。

HPSEC では mono-PEG-IFN の主ピークの他、 A* 及び IFN -2b のピークが確認されている。

HPIEC では 本のピークが検出されている。IFN -2b に対する PEG の修飾部位が異なる異性体(31、49、83、112、121、131、133、134、164 位リジン：129 位チロシン：7、34 位ヒスチジン：163 位セリン：1 位システイン)が同定(一部のピークは重複)されたほか、 A* 、 IFN -2b も検出されている。一部のピークは未同定である。 位の 修飾体()

がピーク面積比で %と、全体の約 を占めている。 が主要な成分であることについては、 と

との関係から説明され、反応時の を上昇させると 残基の修飾異性体が することが確認されている。修飾反応時の はこのように修飾部位異性体の構成比に大きく影響し、ひいては原薬の生物活性にも影響を与えることから、管理項目として工程内管理されている。

ペプチドマップでは、本薬で PEG 化されたペプチドが検出されたほかは、ピークの数、形状及び保持時間について IFN -2b から得られたペプチドマップと類似しており、明らかな相違はないとされている。

円二色性 (CD) スペクトルに PEG の修飾前後で差が認められなかったことから、IFN -2b の二次あるいは三次構造は PEG 化により影響を受けないとされている。

SDS-PAGE において、本薬は IFN -2b のモノクローナル抗体 抗体により認識され、kd から kd の分子量マーカーの間に幅の広いメインバンドとして検出されたほか、IFN -2b と同じ泳動位置及びメインバンドよりも移動距離の短いバンドも検出されている。

IEF では、pI ~ 付近に ~ 本のバンドが認められたが、各修飾部位異性体との関係は明らかにされていない。

本薬の生物学的性質として、抗ウイルス活性、細胞増殖抑制活性及び免疫学的活性 (LAK 活性、NK 活性及び主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス 抗原発現増強活性) が測定されている。

抗ウイルス活性は、細胞変性効果抑制法 (CPE) により測定され、本薬の抗ウイルス活性は、IFN -2b の約 28% であった (IFN -2b の比活性が 2.6×10^8 IU/mg protein であるのに対し本薬は $0.6 \sim 0.8 \times 10^8$ IU/mg protein)。また、 ウイルス感染系を用いた用量反応曲線から、本薬と IFN -2b の抗ウイルス活性発現経路は同様であると考察されている。

本薬の比活性を IFN -2b の約 28% として換算すると、本薬 100 μ g (67kg の患者への投与量に相当) は IFN -2b の約 28 μ g の活性、すなわち 728 万 IU の活性に相当し、C 型慢性肝炎における IFN -2b の 1 日投与量 (600 ~ 1000IU) 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、100 μ g は IFN -2b の 1 日最大投与量 (1000 万 IU = 約 38 μ g) の約 2.6 倍量に相当する。

抗ウイルス活性については、PEG の修飾部位異性体間で差が認められている。遊離 IFN -2b の活性を 100% としたときに CPE により求めた生物活性は ~ % であり、主要な成分 (全体の約 % を占める) である の活性は % であった。また、HPSEC により分離された mono-PEG-IFN 及び A* の抗ウイルス活性は、遊離 IFN -2b のそれぞれ約 及び約 % であった。

細胞増殖抑制活性及び免疫学的活性についても、本薬は IFN -2b と同様な生物活性プロファイルを示し、相対強度は IFN -2b の約 であったとされている。

原薬中の不純物については、目的物質由来不純物として PEG-IFN 関連物質の遊離 IFN -2b 及び A*、PEG が 基に結合した PEG-IFN (^{修飾部位 *} _{異性体 A}) 並びに脱アミド体及び酸化体が挙げられている。遊離 IFN -2b 及び A* 含量はそれぞれ約 及び約 % であり、HPSEC により検出され、原薬の規格において管理される。 ^{修飾部位 *} _{異性体 A} は HPIEC で検出され、原薬の規格において管理される。また、脱アミド体及び酸化体は、製造原料の IFN -2b 中に IFN

-2b の脱アミド体及び酸化体が確認されていることから PEG 化後の PEG-IFN 中にも存在していることが推定されるが、未だ存在は確認されていない。脱アミド体及び酸化体については、
の段階で管理されている。製造工程由来不純物として、PEG 化反応工程に由来する、及び、並びに IFN -2b に由来する残存 DNA 及び大腸菌由来タンパク質が挙げられている。及びは製造工程のバリデーションで除去効率が確認されている。は原薬の規格において、残存 DNA 及び大腸菌由来タンパク質についてはの段階で管理されている。

本薬の主な分解経路は、mono-PEG-IFN の主要な修飾部位異性体であるからの PEG の、並びにからへの PEG のと説明されている。pH 付近では PEG のが、pH がを超えるかを下回る場合は遊離 IFN -2b の生成が主な分解経路となる。は PEG が残基に結合を介して結合したものであるが、この結合が残基及びとの間に形成する結合と比較して求核置換反応を受けやすいことから、比較的を受けやすく、PEG が又はより熱力学的に安定な残基へのを生じると説明されている。

機構は、本薬の修飾部位異性体間で抗ウイルス活性に差が認められる理由を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

各修飾部位異性体について型 IFN 受容体活性化の指標となる STAT1 の細胞質から核への移行活性を測定したところ、7 種類の異性体において STAT1 の核への移行が誘導され、ED₅₀ 値から求めた各異性体の作用の強さは抗ウイルス活性の強さの順序とほぼ一致していた。この結果は、本薬の PEG 修飾部位の違いにより型 IFN 受容体への親和性及びそれに伴う受容体活性化に差が生じ、その結果抗ウイルス活性に差が認められたことを示唆するものであると考える。

機構は回答を了承した。

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、申請時には性状、確認試験(抗ウイルス活性、IEF、HPSEC、SDS-PAGE)、pH、純度試験(目的物質関連物質(HPSEC)、修飾部位異性体(HPIEC)、不純物(SDS-PAGE)、エンドトキシン試験、生菌数、比活性(抗ウイルス活性()/タンパク質濃度)定量法(タンパク質濃度(HPSEC))が設定されている。

純度試験の目的物質関連物質については、HPSEC による A*、B*、遊離 IFN -2b 及びその他のピークについて限度値が設定されている。

純度試験の修飾部位異性体については、HPIEC 上で検出される PEG 修飾部位の異なる本のピークをに分け、の面積比について規格が設定されている。

分けした理由として、申請者は、修飾部位異性体のうちは抗ウイルス活性が高く存在比も高いが、もっとも不安定な成分でもあることから、として管理し、及びピークは比較的量が少なく、抗ウイルス活性が低い安定であることから、これらのわずかな変化が本品の品質に与える影響は少ないと考え、

規制することとした、また、の主な分解物である及びデアミド体はに含まれ、遊離 IFN -2b はとして検出される、と説明している。

比活性を求めるための抗ウイルス活性試験は、

の感染系で実施される。力価の標準には WHO の IFN -2b 標準品により力価を測定した IFN -2b の社内常用標準品を使用し、本薬の力価を IFN -2b の国際単位として算出している。

機構は、A* 及び遊離 IFN -2b について、生物学的製造工程後の化学修飾工程に由来するものであり、また抗ウイルス活性にも数倍の差が認められているにもかかわらず「目的物質関連物質」と位置づけられていることについて、申請者にその理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。A* 及び遊離 IFN -2b について、平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 571 号審査管理課長通知における用語の定義をもとに再考した結果、この 2 成分は目的物質関連物質の特徴のいくつかを有しているものの、PEG 修飾工程で産生する副生成物であること、目的物質関連物質の要件を全て満たすものではないこと、PEG-IFN の規格ではこれらを不純物として取り扱い限度値を設けていることから、目的物質由来不純物と位置づけることとする。これに伴い、試験項目名を変更する。

機構は回答を了承した。

機構は、原薬の製造実績を見ると 年の前後で原薬の不純物含量に変化が認められていることから、品質に影響を与えるような製造工程の変更がなされなかったかどうか申請者に尋ね、また規格設定に際しては品質の安定した 年以降のロットを根拠とすることが適切であると考えられたことから、規格値の再検討を求めた。

申請者は以下のように回答した。 年以降に製造したロットにおいて、PEG 修飾反応後の 工程後の製造工程管理及び工程管理試験実施スケジュールの管理を改善している。これにより、 が の 条件下に曝露される時間の短縮及び均一化が図られ、 を抑制して、低レベルかつ安定した C* 量の原液を得ることができるようになった。この経緯を踏まえ、工程改善後の 年 月以降に製造された 工程原薬 ロット及び 工程原薬の ロット（試験項目により対象ロット数が異なる）に基づいて規格を再設定することとする。また、 については工程内管理とすることとし、規格からは削除した。

申請者より規格設定の根拠となるロット分析の結果並びに設定に際しての理論及び方法論を踏まえて規格の再設定に関する説明が行われ、機構は回答を了承した。

機構は、申請時に設定されていたエンドトキシンの規格値が あたりとされていたことについて、原薬における の許容範囲が広いことから、製剤に与える影響を考えると あたりとして設定することのほうが適当ではないかと考え、申請者に検討を求めたところ、単位重量あたりに変更されたためこれを了承した。

標準物質として IFN -2b 社内常用標準品、力価測定用 IFN -2b 社内常用標準品、PEG-IFN -2b 社内常用標準物質及び定量用 PEG-IFN -2b 社内常用標準物質が設定されている。機構が、これらの標準物質について申請書に規格を記載するよう求めたところ、適切に対応されたことからこれを了承した。

4) 原薬の安定性

工程で製造した原薬をポリプロピレン製チューブに充填したものについて、長期安定性試験（-70～-85℃、36 カ月）及び加速/苛酷試験（5±3℃、24 カ月）の試験成績が提出されている。長期保存試験において、純度試験、比活性、定量値及び確認試験のいずれの項目においても

目においてほとんど変化は認められなかった。なお、HPIEC による修飾部位異性体比については 12 又は 15 カ月の時点から測定項目として採用されており、試験開始時との比較はできなかったが、15 カ月と 36 カ月について、増加又は減少の傾向は認められなかった。苛酷試験において、 B^* の減少と C^* の増加及び抗ウイルス活性の増加が認められている。光安定性試験では、抗ウイルス活性についてロットで約 ~ %の減少が認められたが、試験法のばらつきの範囲内であると説明されている。

また、注射用水で溶解した後の安定性についても検討され、 5 ± 3 で 24 時間まで不純物含量、タンパク質濃度、抗ウイルス活性等に変化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 36 カ月間安定であるとしており、機構は製剤の貯法及び有効期間を妥当と判断した。なお、承認後の安定性試験計画として、市販後の製剤につき における カ月間の保存試験が計画されている。

4) IFN -2b の製造工程変更について

本申請にあたり、IFN -2b の製造方法変更に関する資料が提出されている。製造方法の変更は IFN -2b の収率の向上を目指したもので、主たる培養産物である

から IFN -2b への 工程が 工程中に設けられている。 及び 工程は変更されていない。 工程の変更前後について、工程のバリデーション並びに原液の物理的・化学的性質、生物学的性質及び品質に関する比較検討が実施されている。また、変更後の製法による IFN -2b の長期安定性試験（-80、24 カ月）が実施されている。

機構は、新製法における IFN -2b の海外での開発状況について尋ねた。申請者は、新製法は 年 月に米国において承認されたのを始め、欧州等でもすでに承認を得ていると回答した。機構は、臨床試験及び市販後の PEG-IFN -2b の製造原料としては、いずれの製法による IFN -2b を使用するのか尋ねた。申請者は、第 相及び第 相試験では従来の製法による IFN -2b を、各容量間の生物学的同等性試験に使用した製剤は新製法によるものを原料として使用したとし、市販を予定している製剤の製造には、新製法によるものを使用する予定であると回答した。

機構は、申請者に製法変更前後で生物活性を比較した結果について説明するよう求めた。申請者は力価試験で実施した抗ウイルス活性の系（

）のみを生物活性試験として実施し、その他の 及び 以外の生物活性は測定していないと回答した。

機構は、タンパク質性医薬品は理化学的試験のみによる同等/同質性の評価が困難であり、かつ品質評価に用いた生物活性メカニズムと臨床効果のメカニズムが同様でない場合は、より多角的な生物活性の同等/同質性評価によって、臨床効果が同等/同質であることを確認する必要があると考える。IFN -2b の力価試験で設定されている系は、対象疾患である C 型慢性肝炎の治療効果を必ずしも反映したものとはいえないことから、製法変更にあたっての品質特性の同等性/同質性評価は適切だったとはいえない。しかしながら、製法変更後の IFN -2b 製剤は、欧米で既に広く使用されていることから、結果的には今回の場合品質に問題はなかったと考えられる。したがって、本申請において改めて生物活性試験の実施を求めることはしないが、IFN -2b の開発プロセスを了承したわけではなく、今後の製法変更時の同等性/同質性評価にあたっては、上記の配慮を行うべきと考え、申請者にその旨を強く求めた。申請者が、今後は同等性/同質性の

評価に際し、生物活性について幅広く検討し多角的に比較すると回答したため、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

1) 効力を裏付ける試験

抗ウイルス作用

HCVに対する抗ウイルス作用については、本来*in vitro*及び*in vivo*におけるHCV感染系を用いて評価すべきであるが、感染細胞培養系 (*in vitro*) ではHCVの感染及び複製効率が低いこと、*in vivo*ではチンパンジーでHCV増殖が確認されているものの、肝炎の症状を必ずしも反映していないこと並びに異種動物では反復投与により中和抗体産生が予測されることから、HCV感染系による検討には限界がある。

HCVサブゲノムレプリコンを導入したヒト肝細胞癌由来Huh7細胞において、本薬はHCVサブゲノムレプリコンの複製を阻害した (IC₅₀値: 2 IU/mL (28 pg/mL、タンパク質濃度換算)、IC₉₀値: 20 IU/mL (280 pg/mL))。また、本薬は、ウシウイルス性下痢症ウイルス (BVDV) のNADL株 (細胞変性作用を有する株) によるウシ腎細胞由来MDBK細胞の傷害を抑制し (IC₅₀値: 9 IU/mL (130 pg/mL))、抗ウイルス作用を有することが示唆された。

リバビリン単独でもBVDVに対して抗ウイルス作用を示したが (IC₅₀値: 10 μM (2.4 μg/mL))、BVDV感染MDBK細胞培養系において、本薬とリバビリンの併用により抗ウイルス作用は増強されることが示唆された。

PEG-IFN-2bとIFN-2bの生物活性の類似性について

脳心筋炎ウイルス (EMCV) 感染ヒト包皮線維芽細胞由来FS-71細胞において、本薬とIFN-2bの抗ウイルス作用に関する濃度作用曲線は類似していたが、PEGの修飾により抗ウイルス作用の比活性 (タンパク質量あたりの活性) はIFN-2bの約28%に低下したとされた。また、ヒトパーキットリンパ腫由来Daudi細胞に対する本薬及びIFN-2bの腫瘍細胞増殖抑制作用に関する濃度作用曲線は類似していた。

2) 作用機序

インターフェロン (IFN) 受容体への結合と細胞内取り込み及び排泄について

ヒト羊膜由来FL-N細胞において、本薬は¹²⁵I-IFN-2bの型IFN受容体への結合を阻害し (Ki値: 7.78×10^{-11} M)、PEG修飾により親和性はIFN-2b (Ki値: 1.23×10^{-11} M) の約16%に低下した。また、FL-N細胞において¹²⁵I-PEG-IFN-2bは¹²⁵I-IFN-2bと同様に型IFN受容体に結合した後細胞内に取り込まれ、¹²⁵I-PEG-IFN-2b及び¹²⁵I-IFN-2bの細胞内放射活性はインキュベーション開始より60分まで増加し、¹²⁵I-IFN-2bでは180分で減少したのに対し、¹²⁵I-PEG-IFN-2bでは240分まで持続し、細胞内滞留時間はPEG修飾により長くなる傾向にあった。さらに、上清中TCA可溶画分の放射活性は¹²⁵I-PEG-IFN-2b及び¹²⁵I-IFN-2bでそれぞれ120分及び30分から経時的に増加し、分解を受けた後細胞外に排出され、PEG修飾により細胞内への取り込み及び細胞外への排出が遅延する傾向にあった。なお、本試験ではPEG基を標識したトレーサーを使用していないため、PEG基の動態については検討していない。

臨床試験において本薬の1.5µg/kgを単回投与した時の最高血清中濃度805 pg/mL(4.2×10^{-11} M)の約4000倍にあたる 1.65×10^{-7} Mの濃度でも、FL-N細胞の増殖及び生存率に影響を及ぼさなかったことから、細胞内に取り込まれても細胞毒性を示さないとされた。

IFN 誘導遺伝子の発現増強作用

ヒトT細胞白血病由来Molt-4細胞において、本薬は2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素(2',5'-OAS)及び二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼ(PKR)を含む各種遺伝子の発現をIFN-2bと同様に増強し、同一力価(200 IU/mL)では両薬物の増強作用に差は認められなかった(薬物非処理時のRNA量に対する増加比; 2',5'-OAS: 77.4及び59.7、PKR: 3.3及び2.6)。

宿主免疫機能増強作用

本薬はMolt-4細胞のMHCクラス II抗原の発現を増強し、本薬及びIFN-2bの濃度作用曲線は類似していた。また、本薬は、ヒト末梢血単核細胞のヒト慢性骨髄性白血病由来K562細胞に対するNK活性及びDaudi細胞に対するLAK活性を増強し、同一力価(1300 IU/mL)では両薬物の増強作用に有意差は認められなかった。

3) 安全性薬理試験

一般症状観察において、本薬の臨床推奨用量(1.5µg/kg)の約600倍に相当する0.9 mg/kgをサルに皮下投与したところ、3例中1例に下痢が認められた。また、臨床推奨用量の約600、20及び200倍に相当する0.9 mg/kg、0.034及び0.332 mg/kgをサルに皮下投与したところ、体温上昇(0.3~約3.7℃)が認められた。

臨床推奨用量の約2600倍に相当する4.0 mg/kgの本薬をラットに皮下投与したところ、40回/分の心拍数減少が認められたが、サル(0.9 mg/kg、0.034及び0.332 mg/kg、皮下投与)では27~約90回/分の心拍数増加が認められた。サルでは心拍数増加に伴うと考えられるQT間隔短縮が認められたが、QTc間隔には影響が認められなかった。なお、臨床試験では本薬の投与により、下痢、体温上昇及び心拍数増加が認められたが、いずれもIFN-2bで既知の作用であったとされた。

その他、中枢神経系(カニクイザル、ラット)、心血管系(カニクイザル、ラット)、呼吸器系(ラット)、腎・泌尿器系(ラット)、消化器系(ラット)及び細胞増殖(FL-N細胞)に対して、本薬では試験に用いた用量において特記すべき事項は認められていない。なお、腎・泌尿器系及び消化器系に対する試験については非GLP適合試験として実施されている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、主に以下の点について申請者の見解を求め、審査を行った。

1) 効力を裏付ける試験について

in vivo 試験を実施しなかった理由について

機構は、*in vivo* 試験を実施しなかった理由について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、HCV に対する本薬の抗ウイルス活性について評価可能な動物モデルが確立されておらず *in vivo* 試験は実施できなかったとし、本薬の生物活性に関する試験として、腎癌に対する抗腫瘍作用を検討した結果を評価資料として追加提出した。

in vivoにおける腫瘍増殖抑制作用について

IFN- γ 感受性であるヒト腎癌由来 A-498 細胞をヌードマウスに移植した腫瘍モデルにおいて、本薬（週 1 回、皮下）及び IFN- γ （週 3 回、皮下）を移植 8 日目より 39 日目まで反復投与したところ、本薬の 3600 IU/マウス/週投与と IFN- γ の 36000 IU/マウス/週投与による腫瘍増殖抑制作用は、ほぼ同程度であった。

機構は、本来他のウイルスを用いて *in vivo* 抗ウイルス試験又は *in vivo* での 2',5'-AS 活性を評価する試験は可能であったと考えるが、HCV に関し適切な試験系が確立していない状態で得られた結果を判断することは困難であるという申請者の考えは理解できる。なお、新たに提出された資料は本申請効能と直接関係するものではないことから、参考までに確認することとした。

2) 代謝物について

代謝物が本薬の薬理作用に影響を及ぼす可能性については、現在申請者に照会中である。

3) 安全性薬理試験について

ラットとサルにおける心拍数変化の相違について

機構は、ラットでは心拍数が減少したが、サルでは心拍数が増加しており、臨床試験では心拍数増加が認められたことから、種により違う結果が得られた理由について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。サルでは体温上昇と心拍数増加がほぼ同様に推移したことから、サルでみられた心拍数増加は発熱に関係したものと考える。一方、ラットで心拍数減少がみられた時の投与量は、サルにおける高用量の約 4 倍であったことから、用量の違いによるものではないと考えられる。本薬は種選択性があることから、ラットでみられた心拍数減少は本薬が IFN 受容体に結合することによって引き起こされるものではないと考える。なお、ラットにおける心拍数の変化について、対照群（+14 回/分）と比べて本薬群では有意に心拍数を減少（-26 回/分）したものの、その差は 40 回/分と小さかった。また、臨床推奨用量（1.5 μ g/kg）の約 2,600 倍の高用量で認められた影響であったことから、心拍数減少作用が臨床使用時に影響を及ぼす可能性（寄与の程度）は低いと考える。

機構は、申請者の回答について妥当なものとするが、本薬は種選択性があることから、ラットにおける試験結果をどの程度判断材料とできるのかは明らかではないと思われる。

動物種の選択理由

機構は、安全性薬理試験における動物の選択の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PEG-IFN- γ の PEG 部分の作用及びタンパク質部分の種選択性を考慮し、PEG-IFN- γ の IFN 受容体を介さない PEG 部分による作用を主に検討するためにラットを用い、タンパク質部分による IFN 受容体を介する作用を主に検出するために IFN 感受性を有するサルにより、試験を実施した（呼吸機能については、試験依頼施設でサルによる試験系が確立していなかった）。

また、腎・泌尿器系及び胃内容物排出能については、背景データが豊富であるラットで実施したところ、PEG-IFN- γ の作用は認められなかったが、サルを用いていないことから、生物活性を介した作用については検出できていないと考える。さらに、細胞増殖に対する作用の検討には、IFN- γ 及び PEG-IFN- γ に感受性であるヒト羊膜由来 FL-N 細胞を用いた。

機構は、呼吸機能、腎・泌尿器系及び消化器系については、IFN の一般薬理試験としての目的を達していないと考えられることから、臨床試験結果において薬理作用に基づく有害事象がないかについて、申請者に確認しているところである。

血液に及ぼす影響

機構は、国内第 Ⅲ 相試験において、高度のリンパ球数減少の有害事象が認められていることから、PEG-IFN α -2b を含め IFN の血液に及ぼす影響について調査し考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。安全性薬理試験では血液に及ぼす影響について検討していない。国内第 Ⅲ 相試験では、リンパ球数減少の有害事象の高度の例数が、IFN α -2b/リバビリン投与群（18/253 例、7.1%）と比較して、PEG-IFN α -2b/リバビリン投与群（49/254 例、19.3%）で多くみられたが、その理由は明確ではない。

サル 1 カ月反復投与毒性試験において、本薬でみられた変化の程度は IFN α -2b の活性に基づく全身曝露量（AUC 値）にほぼ相関すると考える。一方、C 型慢性肝炎患者を対象として、本薬の 1.5 μ g/kg をリバビリンとの併用により週 1 回 48 週間投与した薬物動態試験の結果（C019*）と IFN α -2b の 6×10^6 IU をリバビリンとの併用により週 3 回 24 週間投与した薬物動態試験の結果（RC002*）に基づいて、両薬物の定常状態における血清中濃度（タンパク量、pg/mL）を生物活性（IU/mL）に換算して比較した場合、AUC_{0-168hr} は PEG-IFN α -2b 及び IFN α -2b 投与時でそれぞれ 4,402 及び 4,020 IU \cdot hr/mL とほぼ近似した値となった。しかしながら、癌患者に本薬の 7.5 μ g/kg を週 1 回反復投与した際の血清中代謝物の分析において、本薬から IFN α -2b 様分子などが遊離し、これらが PEG-IFN α -2b（未変化体）より高い生物活性を示した。これらのことから、本薬の臨床推奨用量である 1.5 μ g/kg を週 1 回投与した時の生物活性に基づく実際の全身曝露量は、IFN α -2b の 6×10^6 IU（約 23 μ g/body、体重 60kg の場合 0.38 μ g/kg）を週 3 回投与した時の値と比較して大きかった可能性が示唆された。

機構は、文献等により更なる調査を行うよう申請者に求めたところ、検討した文献を確認できなかったと回答され、ヒトにおける影響については臨床の項で確認、判断する。

(2) 薬物動態試験成績の概要

薬物動態の検討には、本薬の非標識体及び 125 I-標識体が用いられた。血清、尿及び糞中未変化体濃度は、イムノアッセイ（ELISA、EIA、ECL）又はバイオアッセイ（CPE 法）により行われた。

1) 吸収

雄性ラットに IFN α -2b の 1.39mg/m²（186 μ g/kg）又は本薬の 4.91、14.3 及び 29.4mg/m²（それぞれ 661、1920 及び 3953 μ g/kg）（タンパク質量に基づく、以下同様）を単回皮下投与した時、ELISA により測定した IFN α -2b 投与時の血清中 IFN α -2b 濃度は投与後 1 時間で最高血清中濃度（C_{max}）に達し、半減期（t_{1/2}）0.97 時間で消失を示したのに対し、本薬投与時の血清中未変化体濃度は投与 12 時間後に C_{max} に達した後、17.7～23.5 時間の t_{1/2} で消失し、その後、投与 168 時間においても定量可能な血清中濃度が認められた。C_{max} 及び AUC は、ELISA 及びバイオアッセイの測定において投与量に比例して上昇した。雄性ラットに本薬の 4.91mg/m²（661 μ g/kg）を単回静脈内投与した時の AUC との比較により算出した本薬皮下投与時の絶対バイオアベイラビ

リティは約 50%であった。

雄性カニクイザルに IFN- β の 1.35mg/m² (100 μ g/kg)又は本薬の 1.41、4.24 及び 14.1mg/m² (それぞれ 105、315 及び 1050 μ g/kg)を単回皮下投与した時、ELISA により測定した IFN- β 皮下投与時の血清中 IFN- β 濃度は投与後 2.75 時間で C_{max} に達した後、3.60 時間の t_{1/2} で消失したが、本薬皮下投与時における血清中未変化体濃度は投与後約 5 時間で C_{max} に達した後、29.2 ~ 34.1 時間の t_{1/2} で消失した。C_{max} 及び AUC は、ELISA 及びバイオアッセイのいずれの測定においても投与量に比例して上昇した。

雌雄カニクイザルに本薬の 1.41、4.24 及び 14.1mg/m² (それぞれ 105、315 及び 1050 μ g/kg)を 1 ヶ月間反復皮下投与 (隔日投与) し、投与 1 日目 (1 回目投与) 5 日目 (3 回目投与) 及び 23 日目 (12 回目投与) の血清中未変化体濃度を EIA 又は ELISA (EIA/ELISA) 及びバイオアッセイにより測定した時、投与 1 日目の 48 時間値と投与 5 日目における投与直前値 (C_{min}) に基づいて算出した累積係数は EIA/ELISA による測定で 1.1 ~ 1.6、バイオアッセイによる測定で 0.8 ~ 1.0 であったことから、本薬の反復皮下投与による蓄積性は認められなかった。

2) 分布

雄性ラットに本薬の ¹²⁵I-標識体 4.91mg/m² (661 μ g/kg)及び ¹²⁵I-IFN- β の 1.39mg/m² (186 μ g/kg)を単回皮下投与した時、両薬剤ともに放射能は脳を除く各組織に広範に分布した。¹²⁵I-IFN- β 投与時には投与後 1 ~ 4 時間において最も高い放射能濃度を示していたのに対し、本薬 ¹²⁵I-標識体投与時の最高値は投与後 4 ~ 24 時間に認められ、その後の消失も緩慢であり投与後 72 時間においても放射能が検出された。このような比較的遅い分布特性について申請者は、PEG-IFN- β が高分子薬物であることに由来していると考えており、PEG 修飾タンパク質の一般的な薬物動態的特徴 (Clin Pharmacokinet 2001; 40: 539-51、Pharm Sci Technol Today 1998; 1: 352-6、Ann Pharmacother 2000; 34: 915-23、Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1992; 9: 249-304、J Pharm Sci 1994; 83: 601-6、Am J Physiol 1979; 236: F103-11、Life Sci 1999; 65: 355-68) と基本的に一致するものであったと考察している。また、本薬 ¹²⁵I-標識体及び ¹²⁵I-IFN- β 投与時ともに腎臓における放射能が最も高かったことから、本薬の主排泄経路は IFN- β と同様に腎排泄であることが示唆されたと説明している。

本薬について血漿タンパク結合及び胎盤・胎児移行性に関する試験を実施しなかった理由を、申請者は以下のように説明している。

本薬は分子量約 19,300 の IFN- β に分子量約 12,000 の PEG を共有結合させたハイブリッド高分子である。IFN- β を妊娠ラットに投与した試験においては胎児への移行性は認められなかったが (IFN- β の輸入承認時資料) 通常、IFN- β のようなタンパク質は、生体内で分子量の小さいペプチド及びアミノ酸に分解される。したがって、本薬投与時の胎盤・胎児移行性は質的には IFN- β 投与時と大きな違いがないものと推定されることから、少なくとも投与薬物に由来する断片分子が胎児に移行する可能性は否定できないと判断している。また、IFN- β については、妊娠アカゲザルにおいて流産の有意な増加が認められている。

機構は、本薬による流産の危険性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

IFN- β の妊娠アカゲザルを用いた器官形成期投与試験では、15 × 10⁶ IU/kg 以上で統計学的

に有意な流産の増加が認められている（社内資料 1986）。また、他の IFN をサルに投与した場合にも流産の誘発や妊娠維持に重要な血中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の低下がみられており（Cancer 1986; 57: 1648-56, Congenit Anom Kyoto 1999; 39: 223-42）また、血中性ホルモン濃度の低下はヒトにおいても報告されている（Int J Cancer 1982; 29: 291-4）。これらに基づき IFN -2b を比較対照として本薬を雌カニクイザルに投与して検討した時、本薬及び IFN -2b 投与による可逆的な血中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の低下、月経周期の延長が認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.8.4.1）。以上より本薬は IFN -2b を含む他の IFN と同様に流産を誘発する危険性があると判断した。

機構は、IFN -2b による流産の有意な増加（妊娠アカゲザル）及び本薬との併用療法として申請されているリバビリンにおいて認められている催奇形性作用（ラット及びウサギ: 1 mg/kg/日）、胚・胎児致死作用（ラット: 10 mg/kg/日）及び母乳への移行（ラット）を踏まえた、妊婦及び授乳時の患者には本薬を投与すべきでないとの申請者の判断は妥当であると考え、本薬と流産との関係についての記載が添付文書（案）にないことから、申請者の回答内容を踏まえて、本薬と流産との関係についても添付文書（案）に記載した上で、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に対する注意喚起を行う必要があると考える。

3) 代謝

雄性カニクイザルに本薬の ^{125}I -標識体 $1.45\text{mg}/\text{m}^2$ ($108\ \mu\text{g}/\text{kg}$) を単回皮下投与した時の血清中放射性成分を高速サイズ排除クロマトグラフィ（HPSEC）により分析した時、未変化体画分及び 2 分子の PEG が 1 分子の IFN -2b に結合した di-PEG-IFN -2b に相当する画分の放射能の割合は、投与後 1～8 時間では未変化体画分が血清中放射能の 81～85% を占めていたが、時間の経過とともに低下し、di-PEG-IFN -2b 画分の割合は時間の経過とともに上昇した。いずれの血清試料においても IFN -2b 画分の放射能は検出限界以下であった。また、投与後 0～24 時間尿について血清と同様に HPSEC 及び SDS-PAGE により分析した時、未変化体及び IFN -2b に相当する画分及びバンドは検出されず、主として低分子量の分解・代謝産物が検出された。

以上の結果及び本薬の主排泄経路が腎排泄であることを踏まえて申請者は、本薬の主代謝部位は IFN -2b を含む 型 IFN の場合（J Gen Virol 1982; 59: 39-45、J Interferon Res 1981; 1: 347-52、J Interferon Res 1982; 2: 301-8、J Interferon Res 1982; 2: 309-14）と同様に腎臓であると推定されるが、その詳細は明らかとなっていないと説明している。また、本試験における本薬 ^{125}I -標識体の代謝プロフィールは ^{125}I -標識したタンパク質部分に由来する分解・代謝生成物を追跡したものであり、PEG 基に標識した PEG-IFN -2b の合成が技術的に困難であったことから、本薬に結合した PEG 基の分布、代謝又は分解及び排泄過程の検討は行っておらず、不明であると説明している。

本薬の *in vitro* での代謝、推定代謝経路、薬物代謝酵素の誘導及び阻害に関する試験を実施しなかった理由について申請者は以下のように説明している。

一般にタンパク質医薬品の代謝経路は分子量の小さいペプチド及び各アミノ酸への分解であることが知られているため、本薬については通常の低分子医薬品で実施される *in vitro* 代謝試験及び代謝経路を詳細に検討する試験は実施しなかった。また、本薬はヒト型 IFN タンパク質であることから、ヒト以外の動物においては異種タンパクである。したがって非臨床での薬物代謝酵素の誘導及び阻害試験から得られた成績は、ヒトへの外挿の観点で解釈が困難である。

4) 排泄

雄性カニクイザルに本薬 ^{125}I -標識体 $1.45\text{mg}/\text{m}^2$ ($108\ \mu\text{g}/\text{kg}$) を単回皮下投与した時、投与後 24 時間及び 168 時間までにそれぞれ投与した放射能の約 57 及び約 93% が尿中に回収された。以上より申請者は本薬投与時の主排泄経路は IFN β -2b と同様に腎排泄であると考察している。なお、尿中放射能のうち、トリクロロ酢酸 (TCA) に不溶であったものは 9.5% と少なく、尿中に排泄された放射能の大部分は低分子量のペプチド、アミノ酸又は遊離の ^{125}I であると考えられた。

本薬の乳汁移行性及び胆汁中排泄に関する試験を実施しなかった理由について、申請者は以下のように説明している。

IFN β -2b については、授乳中ラットに投与した際に乳汁中への生物活性の移行性が認められている (IFN β -2b の輸入承認時資料)。更に IFN β -2b のようなタンパク質は生体内で分子量の小さいペプチド及びアミノ酸に分解される。以上のことから本薬投与時の乳汁移行性は質的に IFN β -2b 投与時と大きな違いがないものと推定され、少なくとも投与薬物に由来する断片分子が乳汁に移行すると考えられた。また、本薬 ^{125}I -標識体を用いた本薬のラット組織内分布試験について検討した時、IFN β -2b と同様に腎臓で最も高い放射能が認められたこと、また、本薬 ^{125}I -標識体を用いたカニクイザルにおける尿及び糞中排泄の検討において、IFN β -2b と同様に本薬の主排泄経路は腎臓を介する尿中排泄であると推定されたことから、試験を実施しなかった。

5) リバビリンとの薬物相互作用

本申請は、本薬とリバビリンとの併用療法であるため、両薬物間における薬物動態学的相互作用について、申請者は吸収、分布、代謝及び排泄過程における相互作用の可能性を以下のように考察している。

吸収過程

本薬は皮下吸収部位からリンパ管系を介して全身循環血中に移行するものと推察される。リバビリンは経口投与薬物であり、主として小腸上皮に局在する N1 ヌクレオシドトランスポーターを介して吸収される (Pharm Res 1998; 15: 950-952)。以上より吸収過程における両薬物の相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

分布過程

PEG-IFN β -2b は IFN β -2b と同様、I 型 IFN 受容体を介して細胞内に取り込まれ、分解を受けた後、細胞外に排出されることが示唆されている。リバビリンの細胞内への取り込み及び排出にはヌクレオシドアナログの輸送に広く介在している平衡ヌクレオシドトランスポーター (es-トランスポーター) の関与が示唆されている (Br J Pharmacol 1998; 123: 1587-1592, Biochem Biophys Acta 1996; 1286: 153-181)。両薬物の細胞内への取り込み及び排出過程は明らかに異なることから、両薬物が分布過程で相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

代謝過程

PEG-IFN β -2b の PEG に結合している IFN β -2b は、ヒトタンパク質であるが、一般にタンパク質の代謝にはプロテアーゼ等による分子量の小さいペプチド及びアミノ酸への分解であることが知られている。リバビリンの生体内変換は細胞内でのリン酸化及び脱リン酸化酵素による可逆的リン酸化 (Biochem Pharmacol 1978; 27: 709-16, Int J Biochem 1990; 22: 379-83)、脱リボシル化及びアミド加水分解である (リバビリン輸入承認時資料)。比較的マイナーな反応であるリバ

ピリンのアミド加水分解のみが本薬の分解に関係している可能性があるものの、詳細については明らかになっていないため、相互作用を示す可能性は否定出来ないが、両薬物の体内動態に明らかな影響を与えるものはないと考えられる。

排泄過程

本薬及びリバピリンはともに主排泄経路が腎排泄であるが、本薬は未変化体としては糸球体濾過され難いと考えられる高分子量の薬物、リバピリンは低分子量の薬物である。両薬物の糸球体濾過以外の排泄メカニズム及びその関与の程度などに不明瞭な部分が多いことを考慮すると排泄過程における相互作用を完全には否定出来ないが、その可能性は低いと考えられる。

毒性試験の一環として実施したカニクイザルにおける本薬とリバピリンとの反復併用投与試験において、単独及び併用投与時の投与後 8 時間時点における血清または血漿中薬物濃度を比較した時、両薬物間の薬物動態学的な相互作用を示唆する変化は認められなかったと申請者は説明している。

機構は、吸収、分布、代謝及び排泄過程における相互作用の可能性に関する申請者の考察及び C 型慢性肝炎患者における薬物相互作用の検討の結果(4. (1) 臨床薬理試験成績の項参照)より、両薬物による薬物動態学的薬物相互作用についての申請者の説明内容は妥当であると判断した。

(3) 毒性試験成績の概要

単回投与と毒性試験としては、マウス(皮下、静脈内)、ラット(皮下、静脈内)、カニクイザル(皮下)、ラット(皮下(リバピリン 2,000mg/kg 経口併用))、カニクイザル(皮下(リバピリン 2,000mg/kg 経口併用))で実施されている。概略の致死量は、マウス皮下投与で 60.4 mg/m^2 (20.0 mg/kg に相当)以上、マウス静脈内投与で 30.2 mg/m^2 (10.0 mg/kg に相当)以上、ラット皮下、静脈内投与で 56.9 mg/m^2 (9.63 mg/kg に相当)以上、ラット皮下投与リバピリン併用で 56.9 mg/m^2 (9.63 mg/kg に相当)以上、カニクイザル皮下投与の雄では 118 mg/m^2 (8.75 mg/kg に相当)以上、雌では 118 mg/m^2 (8.75 mg/kg に相当)、カニクイザル皮下投与リバピリン併用では 29.4 mg/m^2 (2.19 mg/kg に相当)以上と判断されている。

反復投与と毒性試験としては、カニクイザル 1 カ月投与試験(皮下投与、皮下投与リバピリン併用、皮下投与リバピリン併用好中球機能試験)が実施されている。皮下投与試験では、一般状態で糞便減少、軟便、下痢、注射部位の腫脹、体重減少、摂餌量減少、体温低下、軽度な血圧低下等が認められ、血液学的検査で赤血球数、Hb、Ht の減少、網赤血球の増加、白血球数、好中球、リンパ球、血小板数の減少等が認められ、血液生化学的検査でアルブミン、グロブリン、総タンパク、トリグリセリド、K、Ca、無機リンの減少等が認められた。病理組織学的検査で注射部位の血管周囲炎、骨髓細胞の増加等が認められた。なお、最高用量群の雌 1 頭を感染症による全身状態悪化のため切迫屠殺している。皮下投与とリバピリン併用試験では、併用投与による新たな変化は認められなかったが、貧血は単独投与より強い傾向が認められた。高用量併用投与群の雄 1 頭雌 2 頭、低用量併用投与群の雌 1 頭、非併用投与群の雄 1 頭を日和見感染による全身状態悪化のため切迫屠殺している。皮下投与とリバピリン併用好中球機能試験では、吸引性肺炎から全身状態が悪化した事例が認められ、好中球の減少が認められたが、好中球の機能に明らかな影響は認められなかったとしている。反復投与試験での無毒性量は、皮下投与で 1.41 mg/m^2 (105 $\mu\text{g/kg}$ に相当)と判断されているが、皮下投与リバピリン併用試験、皮下投与リバピリン併用好中球機

能試験では無毒性量は判定されていない。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、マウス小核試験が実施されたが、遺伝毒性は確認されなかった。

がん原性試験は、実施されていない。

生殖発生毒性試験は実施されていないが、生殖能への影響については、各種試験結果や文献から生殖発生毒性を考察している。本薬投与により月経周期の延長がみられ、血中性ホルモン濃度は本来ピークを示す時期に低値を示したが、休薬期間中に回復傾向を示し、同様の変化は類薬でも報告されているため、IFN の生物活性に起因するものと考えられた。また、反復投与毒性試験で雄生殖器に病理組織学的検査に異常が認められなかったため、本薬が雄生殖能に影響する可能性は低いと考えられた。さらに、胚、胎児発生への影響について、IFN -2b についてはアカゲザルの胎児器官形成期投与試験が行われており、流産の誘発がみられたが、催奇形性はみられず、流産誘発作用を有すると考えられた。この他、リバピリンとの併用投与による生殖毒性について、リバピリンでは精子への影響、催奇形性が認められ、乳汁への移行も報告されているため、出生児への影響は否定できない。このため、IFN -2b とリバピリンの併用投与の場合と同様な注意が、本薬においても必要と考察されている。

局所刺激性試験に関してはラットの皮下投与試験が行われ、投与 24 時間後では刺激性の強い順に、陽性対照として用いた抗生物質のセフォキシチン注射剤、本薬のプラセボ（溶剤）、IFN -2b 注射剤、生理食塩水、本薬（PEG-IFN -2b）の順であった。投与 48 時間後では、セフォキシチン注射剤で中等度、本薬及び本薬のプラセボ、IFN -2b 注射剤では軽度の刺激性が認められたが生理食塩水では刺激性は認められなかった。ウサギ筋肉内投与試験での肉眼所見による刺激性は、本薬のプラセボ、IFN -2b 注射剤、生理食塩水に比べ本薬で強いものの、セフォキシチン注射剤に比べると明らかに弱く、病理組織学的検査の結果とともに総合的に評価すると、本薬、本薬のプラセボ、IFN -2b 注射剤と同様の刺激性と判断されている。ラット疼痛試験では、セフォキシチン注射剤以外では疼痛刺激は認められていない。

その他の毒性試験として、抗原性、依存性、不純物について検討されている。抗原性試験については、本薬は動物にとって異種タンパクであり抗原性を有することは明らかであるため試験は実施されていないが、反復投与毒性試験で、アナフィラキシー様の症状を呈する所見は認められていない。依存性については反復投与毒性試験で、休薬により禁断症状を示唆する変化や中枢神経系に作用する所見は認められなかったとして試験は実施されていない。不純物について、本薬では不純物として未修飾の IFN -2b（%以下）、不純物 A*（%以下）が含まれているが、未修飾の IFN -2b はすでに安全性が評価されている。不純物 A* については、カニクイザル 1 カ月反復投与毒性試験において不純物 A* としてヒトの臨床最大投与量の約 500 倍に相当する量が投与され、その結果 IFN -2b 投与と同様の変化が見られたのみであり、新たな毒性が発現する可能性はないとして、不純物 A* 単独投与での試験は実施されていない。

その他の試験として、カニクイザルの月経周期、血中エストラジオール及びプロゲステロンへの影響について検討する試験が行われ、月経周期の延長や血中エストラジオール濃度と血中プロゲステロン濃度のピークの遅延が認められている。それらに対する無毒性量は $262 \mu\text{g}/\text{m}^2$ （ $19\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当）と判断されている。

また、PEG に対する毒性評価は、マウスでの単回皮下及び単回静脈内投与試験、ラットでの単

回皮下及び単回静脈内投与試験が行われ、概略の致死量として 6.48 mg/m² (マウスで 2.15 mg/kg、ラットで 1.10 mg/kg に相当) 以上と判断されている。またラット 3 カ月間皮下投与毒性試験、カニクイザル 3 カ月間皮下投与毒性試験では無毒性量は 1.14 mg/m² (ラットで 193 µg/kg、カニクイザルで 85 µg/kg に相当) 以上と判断されている。さらに細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、マウス小核試験が行われ遺伝毒性試験はいずれも陰性と判断されている。ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、いずれも無毒性量が 800 µg/m² (ラットで 136 µg/kg、ウサギで 47 µg/kg に相当) 以上と判断されている。

機構は、提出された毒性試験の妥当性 (動物種・投与量) について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

PEG-IFN γ -2b はヒト以外で生物活性は認められないが、IFN γ -2b との毒性比較を行うため実施した。マウス及びラットでの単回静脈内投与量は、供試可能な製剤の最高濃度と動物で静脈内投与できる最大投与容量から設定した。また、レスポンダーであるカニクイザルへの投与期間については、PEG-IFN γ -2b の 1 カ月投与試験で、中和抗体産生による PEG-IFN γ -2b の血中濃度減少が認められたため、リバビリンとの併用投与期間も 1 カ月とした。認められた毒性所見の血液学的所見 (貧血) はリバビリンに起因する所見であり、PEG-IFN γ -2b の併用で増強したが、他に併用による新たな毒性所見は認められなかった。

機構は、ヒト型の生物製剤については動物試験法が確立していない段階であり、十分な毒性評価がなされたか疑問ではあるが、投与可能な限りの高投与量での毒性試験やレスポンダーであるカニクイザルを用いての試験は評価に値すると考える。IFN γ -2b と比較して PEG-IFN γ -2b が投与部位局所における刺激性が強く、臨床使用での注意が必要であると考ええる。

その他 IFN γ -2b を PEG 化することによる PEG-IFN γ -2b の毒性及び PEG-IFN γ -2b とリバビリン併用による新たな毒性は、提出された資料からは見いだせなかった。

4. 臨床に関する資料

(1) 臨床薬理試験成績の概要

< 提出された臨床試験成績の概略 >

本薬の薬物動態は国内において、健康成人及び C 型慢性肝炎患者 (評価資料 5.3.1.2.1、5.3.1.2.2、5.3.3.1.2、5.3.3.2.1) を対象に、外国において、健康成人、高齢者、C 型慢性肝炎患者及び腎機能障害患者 (評価資料 5.3.3.2.5、参考資料 5.3.3.1.3、5.3.3.2.2、5.3.3.2.3、5.3.3.2.4、5.3.3.3.1、5.3.3.3.2、5.3.3.4.1、5.3.3.4.2、5.3.3.4.3、5.3.3.5.1) を対象に検討された。

1) 健康成人における検討 (評価資料 5.3.3.1.2、参考資料 5.3.3.1.3、5.3.3.3.1)

日本人健康成人男性に本薬の 0.5、0.7、1.0、1.5 又は 2.0 µg/kg を単回皮下投与した時、血清中未変化体濃度は、投与後 16 時間頃まで徐々に上昇し、その後 48 時間頃までほぼ一定の値で推移した後、27.7~37.1 時間の t_{1/2} で緩やかに消失した。C_{max} 及び AUC は用量に比例した上昇が認められた。本薬の薬物動態パラメータを IFN γ -2b の 3 × 10⁶ 又は 6 × 10⁶ IU 単回筋肉内投与時と比較した場合、本薬の T_{max} は約 3~9 倍遅延し、t_{1/2} は約 5~9 倍延長し、CL/F は約 1/8~1/25 に低下し、MRT_{0-t} は約 6~8 倍増大した。

外国人健康成人に本薬の溶液製剤 0.035 ~ 0.7 μ g/kg を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータについて、IFN- γ 2b の薬物動態パラメータと比較した時、本薬の T_{max} は約 2 ~ 6 倍遅延し、 $t_{1/2}$ は約 3 ~ 13 倍延長した。

本薬の薬物動態について申請者は、腎糸球体濾過などによる排泄の抑制、投与部位（皮下）からリンパを介する全身血中への移行速度の遅延、血液側から組織への移行が抑制される可能性などを反映しているものと推定しており、PEG 修飾されたタンパク質の一般的な特徴（Clin Pharmacokinet 2001; 40: 539-551、Pharm Sci Technol Today 1998; 1: 352-356、Ann Pharmacother 2000; 34: 915-923、Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1992; 9: 249-304、J Pharm Sci 1994; 83: 601-606、Am J Physiol 1979; 236: F103-11、Life Sci 1999; 65: 355-368）と基本的に一致したと考察している。

健康な高齢者及び非高齢者（外国人）を対象に、本薬の 1.0 μ g/kg を単回皮下投与した時、高齢者群における血清中未変化体濃度は投与後 16.0 ~ 23.3 時間で C_{max} に到達し、42.5 ~ 46.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。高齢者群における T_{max} （16.0 ~ 23.3 時間）は非高齢者群の T_{max} （13.7 時間）と比較して、遅延傾向を示したが有意な差ではなかった。高齢者群における AUC_{0-t} 、 CL/F 及び Vd/F について非高齢者群と比較した時、年齢層あるいはクレアチンクリアランス（ CL_{Cr} ）の違いによる変動傾向は認められなかった。以上のことから申請者は、比較的腎機能が正常な高齢者に本薬を投与する場合において、薬物動態学的には減量等の用量の調節は必要ないと説明している。

2) C 型慢性肝炎患者における検討（評価資料 5.3.3.2.1、参考資料 5.3.3.2.3、5.3.3.2.4）

外国人 C 型慢性肝炎患者を対象に本薬の 0.5、1.0 又は 1.5 μ g/kg を単独で 1 週間に 1 回 48 週間反復皮下投与した臨床試験において、投与後 4、12、24、36 及び 48 週目における血清中未変化体濃度のトラフ値を測定した時、いずれの用量においても投与 36 週目付近で定常状態に到達した。投与 48 週目における平均トラフ濃度は投与 4 週目におけるトラフ濃度の 2.2 ~ 3.4 倍であった。

本薬の 0.5 又は 1.5 μ g/kg をリバビリンとの併用により 1 週間に 1 回 48 週間反復皮下投与した臨床試験において、投与後 12、24 及び 48 週目の各測定時点における血清中未変化体濃度のトラフ値は用量に依存して上昇し、いずれの用量においても投与 24 週目でほぼ定常状態に到達し、24 ~ 48 週目における平均トラフ濃度は 12 週目の濃度の 1.5 ~ 1.8 倍であった。

日本人 C 型慢性肝炎患者を対象に本薬の約 1.5 μ g/kg（1.33 ~ 1.72 μ g/kg）を 1 週間に 1 回 48 週間反復皮下投与し、また、併用薬のリバビリンの 1 回 400mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与した時、血清中未変化体濃度のトラフ値は投与 8 週目でほぼ定常状態に到達したものと考えられた。投与 48 週目における薬物動態パラメータは、 $t_{1/2}$ が約 55 時間となり、初回投与時の $t_{1/2}$ （約 40 時間）と比較した時、反復投与により延長が認められた。投与 48 週目における C_{max} 、 C_{168hr} 及び $AUC_{0-168hr}$ （774pg/mL、185pg/mL 及び 77ng \cdot hr/mL）に基づいて算出した反復投与の累積係数（ R ）は 0.917、2.11 及び 1.12 であった。なお、本試験において 1 例で投与 12 週目より投与終了時まで異常に高い血清中未変化体濃度を示したが、この症例は悪性リンパ腫を発症していたことが判明し、特殊な状態であったことから、当該症例の血清中未変化体濃度データは要約統計量の評価から除外されている。

3) 腎機能障害患者における検討（参考資料 5.3.3.3.2）

クレアチンクリアランス（ CL_{Cr} ）の低下した腎機能障害患者（外国人）を対象に、腎機能の

程度により軽度腎障害 (CLcr : 50 ~ 79mL/min)、中等度腎障害 (CLcr : 30 ~ 49mL/min) 及び重度腎障害 (CLcr : 10 ~ 29mL/min) と、健康成人群 (CLcr 80mL/min) に本薬の 1.0µg/kg を単回皮下投与した時の血清中未変化体濃度の T_{max} は、健康成人及び腎機能障害患者ともに 28 ~ 31 時間とほぼ一定値を示した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} は中等度及び重度の腎機能障害患者において明らかな上昇を示し、 $t_{1/2}$ は重度の腎機能障害患者において延長し、 CL/F は中等度及び重度の腎機能障害患者において低下が認められた。

血液透析依存の腎機能障害患者 (CLcr 15mL/min) に本薬の 1.0µg/kg を単回皮下投与後、12 時間から 16 時間にかけて血液透析を実施した場合と実施しなかった場合の静脈血の血清中未変化体濃度を測定した時、血液透析を実施した場合の血清中未変化体濃度は、実施しなかった場合と比較して透析終了後にわずかに低下する傾向が認められた。しかし、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は両条件間で明らかな差が認められず、 $t_{1/2}$ 及び CL/F についてもほぼ同様の値であった。また、血液透析区間 (投与後 12 ~ 16 時間) における動脈血清及び静脈血清中未変化体濃度に明らかな差は認められなかった。

以上のことから申請者は、腎機能障害患者における本薬の全身曝露量及びクリアランスの低下は腎機能の程度に依存的であり、血液透析ではほとんど除去されないことから、本薬は中等度以上の腎機能障害患者に対して慎重に投与する必要があると説明している。

4) 代謝物の活性について (評価資料 5.3.3.2.5)

2 名の外国人癌患者に本薬を週 1 回反復皮下投与した時の投与 1 週目及び投与 4 又は 5 週目の血清中代謝物について、HPSEC により PEG-IFN α -2b 画分、IFN α -2b 画分及び両者の中間分子量の画分に分離し、各画分についてイムノアッセイ及びバイオアッセイにより分析した。その結果、抗 IFN α -2b 抗体反応性薬物 (イムノアッセイ) 及び抗ウイルス活性 (バイオアッセイ) は、いずれの画分においても検出され、相対的な存在比は被験者及び測定時期によって変動していたが、総じて抗体反応性薬物については PEG-IFN α -2b 画分で、また、抗ウイルス活性については IFN α -2b 画分で比較的高い値を示した。

以上のことから、本薬の生体内での生物活性の発現に関しては、未変化体である PEG-IFN α -2b の寄与のみならず、遊離した IFN α -2b 様分子及びその他の PEG-IFN α -2b 由来生成物の関与もあるものと考えられた。

5) リバビリンとの薬物相互作用の検討 (参考資料 5.3.3.4.1)

外国人 C 型慢性肝炎患者に本薬単独投与又はリバビリンとの併用投与により 1 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与し、投与 1 週目と 4 週目の血清中未変化体及びリバビリン濃度を測定し、本薬とリバビリンとの併用投与による薬物動態学的相互作用の有無について検討した。

本薬の薬物動態に及ぼすリバビリンの影響について

本薬の 0.35、0.7 又は 1.4µg/kg の単独投与群において、血清中未変化体濃度の T_{max} は 20 ~ 32 時間の範囲にあり、投与 1 週目及び 4 週目でほぼ同様であった。投与 1 週目における C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$ は用量に依存して上昇し、投与 4 週目における本薬の 0.7 又は 1.4µg/kg 投与群間で C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$ の用量に依存した上昇が認められた。 $AUC_{0-168hr}$ に基づいて算出した蓄積係数 (R) は 0.87 ~ 1.19 であり、投与 1 週目から 4 週目にかけて血清中濃度が大きく上昇することはなかった。

また、リバピリン併用投与群における本薬の薬物動態について、投与 1 週目及び 4 週目における血清中未変化体濃度の T_{max} は、本薬単独投与群とほぼ同様であった。併用投与群の C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$ はともに用量に依存して上昇し、単独投与群とほぼ同じ値を示した。投与 4 週目における C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$ についても単独投与群と同様、本薬の 0.7 又は 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群間で用量に依存した上昇が認められた。 $AUC_{0-168hr}$ に基づいて算出した蓄積係数 (R) は 0.95~1.26 であった。 $t_{1/2}$ は反復投与による明らかな変化は認められず、単独投与群とほぼ同様の値を示した。

以上のことから申請者は、リバピリンの併用投与は本薬の薬物動態に影響を与えないことが示唆されたと説明している。

リバピリンの薬物動態に及ぼす本薬併用投与の影響について

本薬と併用してリバピリンの 600、800 及び 1000~1200mg/day を 1 日 2 回経口投与した時の血漿中リバピリン濃度の T_{max} は投与 1 週目及び 4 週目ともに約 2 時間であり、外国人 C 型慢性肝炎患者を対象としたリバピリン単独反復経口投与試験 (リバピリン申請時提出資料) における T_{max} (約 3 時間) と大差がなかった。併用投与時における AUC_{0-12hr} に基づいて算出した累積係数は約 5 となり、リバピリン単独反復経口投与試験における累積係数 (約 6.8) とほぼ同程度の値を示した。投与 4 週目における CL/F は 23.2~26.4L/hr であり、リバピリン単独反復経口投与試験での CL/F (23L/hr) とほぼ同程度の値を示した。また、投与 4 週目における血漿中リバピリン濃度のトラフ値 (C_{12hr}) について、用量との相関を検討した結果、リバピリン反復投与時の C_{12hr} は単独投与及び併用投与に依らず用量との間に良好な直線関係を示した。

以上のことから申請者は、本薬の併用投与はリバピリンの体内動態に対して影響を与えないことが示唆されたと説明している。

6) 本薬の薬物代謝酵素系に及ぼす影響について

健康成人における単回投与時の薬物代謝酵素系に及ぼす影響 (参考資料 5.3.3.4.2)

外国人健康成人男性を対象に本薬 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与し、各種薬物代謝酵素の基質となる薬物 (プローブ) を用い、12 時間後にプローブカクテル (カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン及びジアフェニルスルフォン) を経口投与し、24 時間後に別のプローブ (ミダゾラム) を 30 分間静脈内持続注入した時と、プローブ単独投与時における薬物代謝酵素反応について 2 \times 2 クロスオーバー法により検討した時、本薬の単回皮下投与は CYP1A2、2C8/9、2D6、肝臓由来 3A4 及び N-アセチルトランスフェラーゼ活性に影響を与えなかった。

健康成人における反復投与時の薬物代謝酵素系に及ぼす影響 (参考資料 5.3.3.4.3)

外国人健康成人を対象に本薬 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を試験開始 3 日目から 1 週間に 1 回 4 週間反復、すなわち 3、10、17 及び 24 日目に皮下投与し、試験開始 1 日目及び 25 日目にプローブカクテル (カフェイン、トルブタミド及びデキストロメトルファン)、投与 2 日目及び 26 日目に静脈内投与プローブ (ミダゾラム) を 30 分間静脈内持続注入した。その結果、デキストロメトルファンを除く薬物では活性変化の程度は低く臨床的に意味のある薬物相互作用が惹起される可能性は低いと考えられた。デキストロメトルファン/デキストロルファン比の点推定値は 198%となり、CYP2D6 が介在するデキストロメトルファンのデキストロルファンへの代謝活性が本薬反復皮下投与により低下を示したことについて申請者は、被験者の一部に CYP2D6 基質の slow metabolizer が含

まれていた可能性及びデータのばらつきなどを考慮すると、明確な結論を得るためには更なる検討が必要であると説明している。また、現在、新たに外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした同様のプローブ試験を実施し検討中であると説明している。

7) C 型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析 (PPK 解析) (参考資料 5.3.3.5.1)

海外で実施された本薬の投与試験(試験番号 C025*)72 例より得られた 1,068 検体並びに IFN-2b 投与試験(試験番号 RC001*及び C020*)16 及び 25 例より得られた計 398 検体のイムノアッセイによる血清中薬物濃度データ及びバイオアッセイによるデータより解析モデルを構築し、PPK 解析を行った。

本薬及び IFN-2b のイムノアッセイデータを用いた PPK 解析

本薬の 0.5、1.0 又は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 週間 1 回 48 週間反復皮下投与した群の 894 名より得られた投与 4、12、24、36 及び 48 週目のランダムサンプリングによる 3,717 検体の血漿中未変化体濃度のデータを用いて、PPK 解析モデルにより本薬の CL/F に及ぼす年齢、体重、性、血清クレアチニン (SCr)、CLcr 及び肝硬変患者における肝臓の線維化の程度 (スコア) の影響について検討した。その結果、本薬の CL/F は CLcr 及び体重により影響を受けることが示唆されたが、他の要因による影響は認められなかった。一方、IFN-2b の 3×10^6 IU を 1 週間 3 回 48 週間反復皮下投与した 298 名より得られた 3,416 検体の血漿中未変化体濃度のデータを用いて、IFN-2b の CL/F に及ぼす因子の影響について検討した時、IFN-2b の CL/F に及ぼす有意な要因は認められなかった。

本薬及び IFN-2b のバイオアッセイデータを用いた PPK 解析

本薬又は IFN-2b を投与された 1,084 例より得られた 3,416 検体についてバイオアッセイによる血清中生物活性について PPK 解析を行った結果、血清中生物活性は投与期間に伴い上昇傾向を示し、また投与群 (本薬及び IFN-2b) 及び体重により影響を受けることが示唆された。

薬物動態 / 薬力学 (PK/PD) の評価

投与 4 週目及び投与終了後 24 週目における血清中 HCV-RNA (C 型肝炎ウイルス RNA) 量、投与 4 及び 36 週目における好中球数及び血小板数のデータを用いて PK/PD 解析を行った時、薬物動態変数と薬力学変数 (HCV-RNA 量、好中球数及び血小板数の変動) には相関は認められなかった。

8) 日本人と外国人における薬物動態の類似性について

本薬の単回皮下投与における比較 (評価資料 5.3.3.1.2、参考資料 5.3.3.2.2)

日本人健康成人を対象とした本薬の単回皮下投与試験 (C017*) 成績と、外国人 C 型慢性肝炎患者に本薬の溶液製剤を 1 週間に 1 回、4 週間反復皮下投与試験 (C020*) 成績の初回投与時を比較した時、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は両試験とも用量増加に伴い上昇し、ほぼ近似した範囲内の値を示した。また、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F についてもほぼ一定範囲内の値を示した。

本薬の反復皮下投与における比較 (評価資料 5.3.3.2.1、参考資料 5.3.3.4.1)

日本人 C 型慢性肝炎患者を対象に本薬（1.33～1.72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の週 1 回投与）とリバビリン（800mg/day を 1 日、分 2 回投与）の併用による 48 週間反復投与試験の成績と、外国人 C 型慢性肝炎患者を対象に本薬とリバビリン（800 又は 1000mg/day の 1 日 2 回投与）の併用による 4 週間反復投与試験の成績について比較した時、初回投与（投与 1 週目）及び最終投与（投与 48 週目又は 4 週目）ともに、日本人と外国人の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ は、約 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量での比較においてほぼ類似の値を示した。また、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 及び累積係数（R）についても日本人と外国人でほぼ同程度の値であった。

以上の比較成績から申請者は本薬及びリバビリン併用時における本薬の薬物動態について、明らかな人種差はないと考えられたと説明している。

9) 生物学的同等性（評価資料 5.3.1.2.1、5.3.1.2.2）

日本人健康成人男性を対象に 150 μg 及び 100 μg 製剤間、100 μg 及び 50 μg 製剤間における生物学的同等性試験の 2 試験を実施した。このうち、150 μg 及び 100 μg 製剤の検討において、100 μg 製剤投与時の血清中未変化体濃度が異常値を示した 1 例のデータを除外して解析を行った時、各製剤における C_{max} 及び AUC_{0-t} の母集団の平均値の比（100 μg 製剤 / 150 μg 製剤）の点推定値はそれぞれ 0.919（90%信頼区間：[0.855, 0.988]）及び 0.971（90%信頼区間：[0.906, 1.04]）であった。100 μg 及び 50 μg 製剤の検討では、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の母集団の平均値の比（50 μg 製剤 / 100 μg 製剤）の点推定値は 1.06（90%信頼区間：[0.969, 1.17]）及び 1.03（90%信頼区間：[0.986, 1.08]）であり、いずれの試験においても 90%信頼区間は生物学的同等性の評価基準を満たした。

< 機構における審査の概略 >

機構は主として以下の点について審査を行った。

1) 本薬の安全性について

機構は、本薬の薬物動態パラメータを IFN- γ 2b と比較した時、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、MRT は延長（遅延）、 CL/F 及び Vd/F は低下していることを踏まえて、本薬の安全性及び注意すべき事項について薬物動態学的観点から説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄は IFN- γ 2b に比較して明らかに遅く、生体内に長時間残留するが、このことは本薬が体外に排泄され難い物質であることを意味しており、安全性の観点から注意すべき事項として、本薬投与により急性的に発現する副作用症状が長時間持続する可能性が考えられる。すなわち、IFN- γ 2b 投与においても同様に発現する発熱、倦怠感及び頭痛等自覚症状のある副作用、並びに白血球減少及び好中球数減少等機能的障害として現れる副作用について、本薬投与では症状のさらなる持続や悪化の可能性に関し注意を要するものと考えられる。これらの副作用のうち自覚症状については、症状の程度や発現状況に応じ、解熱剤の投与などの対症療法の実施や本薬の減量、休薬で対処し、投与継続が困難な場合には投与中止を行う必要があるが、投与中止後、本薬の体内からの消失とともに症状は改善するものと考えられる。一方、本薬の長期間の反復投与において遅延して発現する副作用である脱毛症、不眠症、うつ症状については、IFN- γ 2b 投与時とほぼ同様の発現を示すものと推察される。

また、腎機能障害患者（ CL_{cr} が低下している患者）に本薬を投与した場合、腎機能障害の程度に応じて全身曝露量の増加及びクリアランスの低下が認められており、さらに、本薬は血液透析

によってもほとんど除去されず、生体内に長時間にわたり残留して体外に排泄され難い物質であることを考慮すると、腎機能障害患者に対しては慎重に投与する必要があると判断される。

機構は、血液透析依存の腎機能障害患者（外国人）に対し、透析実施の有無により本薬の薬物動態パラメータには大きな差はないものの、血清中未変化体濃度ではわずかに差が生じた理由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。

薬物動態試験における血清中 PEG-IFN- β 2b 濃度測定法は、抗体（ ）と抗体（ ）を用いたイムノアッセイ（electrochemiluminescent immunoassay；ECL）であるため、これら 2 種の抗体と反応性を有する IFN- β 2b タンパク質由来産物、すなわち、未変化の PEG-IFN- β 2b、遊離の IFN- β 2b 様物質及び抗体反応性を有する IFN- β 2b 分子の代謝又は分解物（構造未定）の総量が測定値として反映される。したがって、本薬を血液透析依存の腎機能障害患者に投与した際に認められた血液透析を実施した時間帯での一時的な血清中濃度の低下現象は、主として、PEG-IFN- β 2b（及び遊離 IFN- β 2b 様分子）由来の低分子量及び中分子量の代謝又は分解物のうち抗 IFN- β 2b 抗体との反応性を有する（抗原決定基を有する）物質が血液透析によって除去された可能性を示しているものと考えている。しかしながら、血液透析を実施しなかった場合と実施した場合の AUC_{0-t} は、それぞれ 102 及び 96 ng·hr/mL と両条件間でほとんど差がないことから、血液透析による PEG-IFN- β 2b 由来物質のわずかな除去は、本薬のクリアランスに対して臨床的に意味のある影響を与えないものと判断している。

機構は、高齢者を対象とした試験（C023*）において、C_{max} 及び AUC_{0-t} が特異的に高い値を示した 1 例（解析時には除外している）が存在したことから、本薬の薬物動態と年齢との関係及び安全性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。

本症例は 75～80 歳群であり、血清中未変化体濃度が著しく高値であったことについては、投与前の濃度が 0 であったため、内因性の IFN に由来する現象とは考えられない。また、t_{1/2} には明らかな延長が認められていないことから、代謝及び消失過程の違いではなく、全身循環血中及び組織への移行過程における違いと推定される。当該症例について、可能な範囲内で背景因子、病態、臨床検査値などを調査した結果、肝機能、BUN 及びクレアチニン（値は 0.8 mg/dL であり高齢の男性としては逆に少し低い値である）は正常であった。本薬投与によりインフルエンザ様症状が投与日及び 8 日後に報告されている。さらに、本薬投与後 35 日目より、ヘルペスウイルスによる带状疱疹を発症していた。なお、本症例の体重は 89kg と被験者の中で最大であったが、この試験の同一年齢群には当該症例の体重に近い被験者（88kg）があり、その被験者の薬物動態は他の被験者と同じであった。

以上の被験者情報からは、当該症例において C_{max} 及び AUC_{0-t} が著しく高値を示した理由として、潜伏していたヘルペスウイルスにより何らかの影響があった可能性も考えられるが、推測の域を出ず、明確な原因を特定することは出来なかった。

当該症例を除外した場合、75～80 歳群における本薬の薬物動態は、その他の年齢層と同様の推移を示したことから、本薬の薬物動態に及ぼす内因性要因として、患者の年齢そのものは特別な薬物動態の変動因子ではないと考えるが、一般に、高齢者では腎機能が低下していることが多いと考えられるため、本薬を高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬又は投与中止などの適切な処置をする必要があると判断している。

機構は、本薬の特徴としては、他の非 PEG 修飾型 IFN 製剤と比べ投与回数を減らすことが可

能な薬剤である一方、体内における残存時間が長く副作用の発現等が懸念されることから、本薬の安全性及び腎機能障害患者や高齢者への投与については十分留意すべきと考える。

2) 人種間比較について

機構は、申請者が本薬単独による単回投与時の薬物動態を人種間で比較する際に、日本人では健康成人の試験成績、海外では C 型慢性肝炎患者の試験成績を用い、しかも両試験では投与量が異なっていることについて、対象被験者の背景及び試験条件が異なる成績を比較することの妥当性を説明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。

本邦では、健康成人を対象とした第 I 相本薬単独単回投与試験 (C017*) 及び C 型慢性肝炎患者を対象としたリバビリン併用反復投与薬物動態試験 (C019*) を実施しており、両試験における本薬 1.5µg/kg 単回投与時の薬物動態データを比較した時、健康成人と C 型慢性肝炎患者でほぼ同様に推移しており、薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-t}) も両者で近似していることを確認した。

また、日本人健康成人を対象とした試験 (C017*) 及び外国人健康成人を対象とした試験 (C018*) において、0.5 及び 0.7µg/kg の 2 用量について成績を比較したとき、血清中未変化体濃度の C_{max} は外国人でやや高いものの、 AUC_{0-t} には大きな差異はみられなかった。本薬の薬物動態プロファイルとして線形性が確認されていることから、 C_{max} 及び AUC_{0-t} を推奨臨床用量 1.5µg/kg に外挿したところ、 C_{max} は 681 ~ 1230 pg/mL、 AUC_{0-t} は 47.9 ~ 72.6 ng·hr/mL となり、実際に C 型慢性肝炎患者に 1.5µg/kg を投与した場合 (C_{max} : 630 ~ 874 pg/mL、 AUC_{0-t} : 56.6 ~ 68.9 ng·hr/mL) とほぼ同じ値を示した。

以上より単独単回投与時の人種間比較に際し、対象被験者の背景及び試験条件が異なっていたことの影響はほとんどないものと考えている。

さらに機構は、申請者が本薬反復投与時の薬物動態を比較するに際し、日本人 C 型慢性肝炎患者対象試験では 48 週間反復投与、外国人 C 型慢性肝炎患者対象試験では 4 週間反復投与試験の成績を用いていることについて、本薬が定常状態に達するには 8 ~ 36 週を要すると考えられるにもかかわらず、投与期間の短い外国人の試験成績を比較に用いた妥当性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。

本薬とリバビリンを反復併用投与した際の薬物動態の人種間比較に用いた試験データは、海外で実施された臨床試験の投与期間が 4 週間と短いため、定常状態には到達していないものと考えられる。しかし、本薬を反復投与した際の $AUC_{0-168hr}$ に基づいて算出した累積係数 (R) は、本邦で実施した試験 (C019*) で 1.12、海外で実施した試験 (C020*、C025*) で 0.87 ~ 1.49 であった。また、海外で実施された本薬の 1 週間 1 回 48 週間反復投与による PPK 解析において、本薬の血清中濃度は反復投与によっても顕著な上昇を示さないことが確認されている。これらのことから、本薬の 1 週間 1 回の反復投与においては、投与期間の延長による血清中薬物濃度の上昇の程度はわずかであることが示唆された。したがって、投与期間が異なる試験で薬物動態における人種差の有無を検討することについて、結果の解釈に明らかな影響を及ぼすことはないと判断した。

機構は、上記の人種間の比較に際して、本邦で用いた製剤は凍結乾燥製剤、海外における製剤

は初期に開発された溶液製剤であったことから、溶液製剤と凍結乾燥製剤間の生物学的同等性は確認されているか申請者に尋ねた。これに対し申請者は、本薬の溶液製剤と凍結乾燥製剤の生物学的同等性試験は、本邦及び海外のいずれにおいても実施していないと回答した。

以上より機構は、単回投与時の比較において日本人健康成人、日本人患者、海外患者の3つの試験成績を通じて類似性を比較するとする申請者の説明は、試験ごとの様々な要因の影響を除いた条件の下で実施された2試験の直接比較に比べて比較を困難なものにする可能性があること、また反復投与の比較においても両者ともに定常状態であることが望ましいこと、さらに使用した製剤の同等性も確認されていないことから、人種間の比較が十分になされたとは考えていない。本申請においては、国内の臨床試験成績による臨床データパッケージとされていることから、人種間差に関する詳細な比較は必須ではないものと考え、国内における第 相試験の用量及び申請用量は海外の臨床試験成績を参考として設定されたものであるため、その用量の妥当性については、薬物動態学的には十分な説明は困難であると思われ、有効性・安全性の面から十分に検討する必要があるものとする。(詳細は有効性及び安全性試験成績の項参照)

(2) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された臨床試験成績の概略 >

機構は、今回の申請にあたり、評価資料として提出された国内第 相単回投与試験、国内薬物動態検討試験、国内第 相臨床試験の計3試験を中心に有効性及び安全性について検討した。

第 相試験

1) PEG-IFN γ -2b の生物学的同等性試験 (試験番号: C001*)(評価資料、公表論文なし)

健康成人男性20例を対象に、2003年5月から2003年10月までに、本剤150 μ g製剤と100 μ g製剤の生物学的同等性を検証する目的で、60 μ g/bodyの用量で2剤2期クロスオーバー法(ウォッシュアウト期間2週間)による単回投与試験が実施された(薬物動態は(1)臨床薬理試験成績の項を参照)。

安全性について、有害事象は両製剤とも全例(20例)に認められた。主な有害事象は、注射部位炎症、頭痛、倦怠感、リンパ球数減少、関節痛、リンパ球百分率増加、血中鉄減少、注意力障害、C-反応性タンパク増加、血中コレステロール減少、クレアチンホスホキナーゼ減少、血中トリグリセリド増加であり、いずれも軽度又は中等度であった。また、バイタルサイン、その他の観察項目及び心電図の異常は認められず、抗IFN γ 抗体は全員陰性(8NU未満)であった。

2) PEG-IFN α -2b の生物学的同等性試験 (試験番号: C002*)(評価資料、公表論文なし)

健康成人男性20例を対象に、2003年6月から2003年8月までに、本剤100 μ g製剤と50 μ g製剤の生物学的同等性を検証する目的で、50 μ g/bodyの用量で2剤2期クロスオーバー法(ウォッシュアウト期間2週間)による単回投与試験が実施された(薬物動態は(1)臨床薬理試験成績の項を参照)。

安全性について、有害事象は両製剤とも全例(20例)に認められた。主な有害事象は、血中鉄減少、リンパ球数減少、頭痛、血中トリグリセリド増加、クレアチンホスホキナーゼ減少、熱感、

不飽和鉄結合能増加、関節痛、ほてり、倦怠感、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、C-反応性タンパク増加、注意力障害であり、100 μ g 製剤で投与 8 日目に白血球数が 1900/ μ L となり、高度と判定された 1 例以外は、いずれも軽度又は中等度であった。また、バイタルサイン、その他の観察項目及び心電図の異常は認められず、抗 IFN- γ 抗体は全員陰性（8 NU 未満）であった。

3) 国内単回投与試験（試験番号： C017* （評価資料、公表論文なし）

健康成人男性 48 例を対象に 1997 年 10 月から 1998 年 4 月までに、本薬（凍結乾燥製剤、皮下投与）0.5、0.7、1.0、1.5、2.0 μ g/kg（各 6 例）又は IFN- γ 2b（筋肉内投与）300、600 万 IU（各 9 例）を単回投与した無作為化非盲検試験が実施された。

安全性について、本薬 0.5 μ g/kg 群の 1 名を除く全員に有害事象の発現が認められた。高頻度に認められた有害事象は、本薬群では発熱、頭痛、倦怠感、寒気及び頭重感であり、IFN- γ 2b 群では発熱、寒気、ほてり、頭痛、頭重感、倦怠感、頭がぼーっとする、下痢であった。これらの事象はいずれも軽度又は中等度で、高度と判定されたものはなかった。また、臨床検査値異常は、本薬群では血清鉄低下、白血球数減少、好中球数減少、UIBC 増加、血清 ALT 上昇、IFN- γ 2b 群では血清鉄低下、白血球数減少が認められた。なお、投与部位の所見及び心電図に異常は認められず、抗 IFN- γ 抗体は全員陰性（8 NU 未満）であった。両薬物投与群間で比較すると、好中球数減少、白血球数減少及び UIBC 増加は本薬群で発現頻度が高く、発熱及び寒気は IFN- γ 2b 群で発現頻度が高いなど、各症状の発現率には異なる傾向が認められたが、本薬群と IFN- γ 2b 群で認められた有害事象はほぼ同様であった。

また、本薬群における発熱及び白血球数減少の発現率には、投与量に依存した有意な増加が認められた（ $p=0.00213$ 、 $p=0.03977$ ；Cochran-Armitage test）。

4) 国内薬物動態検討試験（試験番号： C019* ）(評価資料、公表論文なし)

genotype1 かつ高ウイルス量（アンプリコア・モニター法（RT-PCR）で HCV-RNA 量が 100KIU/mL 以上）で体重 60kg 超 80kg 以下の C 型慢性肝炎患者 15 例を対象に、本剤 1.5 μ g/kg（週 1 回、皮下投与）及びリバビリン（1 回 400mg、1 日 2 回、経口投与）を 48 週間併用投与した時の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、2002 年 2 月より 2003 年 11 月までオープン（非盲検非対照）試験が実施された。

本試験では治験薬の減量・中止規定が設定された（表 1）。1 例（被験者番号：PKab*）がうつ病の発現により 28 週で治験薬の投与を中止、1 例（被験者番号：PKaf*）が好中球減少のため 4 週以降本薬を減量（1.5 μ g/kg → 0.75 μ g/kg）、3 例（被験者番号：PKaf*、ba*、bc*）がヘモグロビン減少のため 12 週以降及び 24 週以降リバビリンを減量（800 mg/日 → 600 mg/日）した。中止 1 症例を除く 14 症例が 48 週間の投与期間を完了した。

有効性については、投与終了時点及び投与終了後 24 週時点の HCV-RNA 陰性化率はそれぞれ 86.7%（13/15 例、95%信頼区間：[59.5%、98.3%]）及び 73.3%（11/15 例、95%信頼区間：[44.9%、92.2%]）であった。

安全性については、有害事象が全例 15 例に認められた。40.0%（6/15 例）の患者に中等度、60.0%（9/15 例）の患者に高度の有害事象が発現し、高度と判定された事象は、好中球数減少 46.7%（7/15 例）、白血球数減少 20.0%（3/15 例）、リンパ球数減少 20.0%（3/15 例）、好中球数増加 13.3%（2/15 例）であった。

重篤な有害事象は4例に6件認められ、全て治験薬との因果関係は否定されなかった。そのうち2例は投与開始24週までに、残り2例は投与開始25週以降に重篤な有害事象を発現した。24週までに認められた副作用は膀胱炎、貧血、意識消失及び脱水の各1件であり、24週以降に発現した副作用は急性喉頭蓋炎及び悪性リンパ腫であり、治験薬はすべての症例において継続投与され、悪性リンパ腫(軽快)以外の症状はすべて消失した。悪性リンパ腫の症例(被験者番号:PKah*)は治験薬投与開始後37週に左顎下リンパ節の腫大を自覚し、治験薬投与終了後に生検にて悪性リンパ腫と診断され現在も化学療法中である。治験薬との因果関係は、治験薬投与中に発現しているため否定されていない。

また、本試験において高齢者(65歳以上)は2例組み込まれていたが、2例とも「白血球減少」、
「好中球減少」の高度な有害事象が認められ、そのうち1例においては本薬が減量された。

表 1. 減量・投与中止規定

項目	対象事象の基準	リバビリンの減量*	PEG-IFN-2b又はIFN-2b**	両剤の投与中止	投与量の復帰
ヘモグロビン(g/dL)	8.5~<10	-	-	-	不可
	<8.5	-	-	-	不可
好中球数(/mm ³)	500~<750	-	-	-	可能
	<500	-	-	-	可能
血小板数(万/mm ³)	5~<8	-	-	-	可能
	<5	-	-	-	可能
その他の有害事象	医師の判断				可能

* : 1日投与量 600/800 mg を 200 mg 減量し 1日投与量を 400/600 mg とする。また、1日投与量 1,000 mg を 400 mg 減量し 1日投与量を 600 mg とする。

** : 投与量は半分に減量する。PEG-IFN-2b は 1回 1.5 µg/kg を 0.75 µg/kg とし、IFN-2b は 1回 600 万 IU を 300 万 IU とする。

国内第 相試験

1) 国内第 相臨床試験(試験番号: C033*)(評価資料、公表論文なし)

genotype1 かつ高ウイルス量(アンプリコア・モニター法(RT-PCR)で HCV-RNA 量が 100KIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎患者を対象に、本薬・リバビリン併用投与(以下 PEG/R)における有効性及び安全性を IFN-2b・リバビリン併用投与(以下 IFN/R)と比較検討する目的で、2001年8月より2003年11月まで、非盲検の多施設共同無作為化並行群間比較試験が国内44施設で実施された。

本試験の用法・用量は、本薬群では本薬 1.5µg/kg を週1回48週間の皮下投与、対照群では IFN-2b を 6MIU 週6回2週間、その後週3回46週間、筋肉内投与とされ、両群にリバビリン 600~1000mg/日(体重 60kg 未満 600mg、体重 60~80kg 800mg、体重 80kg 以上 1000mg、分2経口投与)が併用された。本試験では、国内薬物動態検討試験(C019*)と同じ治験薬の減量・中止規定が設定された(表1)。

試験期間は、投与期間48週間、経過観察期間24週間とされた。また、本試験では300番目に登録された症例において、投与開始後24週時点の観察・調査が完了した時点、登録全症例の投与開始後24週時点の観察・調査が完了した時点、全症例の48週間投与が終了かつ400症例の投与期間終了後12週時点が経過した時点、全症例が投与期間終了後12週時点を通過した時点で、計4回の中間集計が実施された。

機構注釈：「中間集計」とは、単に各時点における粗集計であるという意味として申請者が定義した。また、申請者は、『本試験の主要評価項目は投与期間終了後 24 週時点におけるウイルス学的効果であり、これ以外の解析については副解析、感度分析として扱い、いずれの中間集計時点においても最終的な主要評価項目を変更せず、治験は最後まで継続することとしたため、有効性評価に関する多重性の問題は発生しない。』としている。

本試験に登録され無作為化が行われた症例（ARS 解析対象集団）は、514 例（PEG/R 群 258 例、IFN/R 群 256 例）であったが、重大な GCP 違反 5 例（PEG/R 群 3 例、IFN/R 群 2 例）、治験薬未投与 2 例（各群 1 例）が除外され、507 例（PEG/R 群 254 例、IFN/R 群 253 例）が安全性解析対象症例とされた。有効性評価対象集団については、さらに IFN -2b 製剤未投与 1 例（IFN/R 群 1 例）を除いた 506 例（PEG/R 群 254 例、IFN/R 群 252 例）が FAS 解析対象集団とされた。また、対象疾患外、除外・中止基準違反、投与規定違反、投与量不十分等の 77 例（PEG/R 群 35 例、IFN/R 群 42 例）を除いた 429 例（PEG/R 群 219 例、IFN/R 群 210 例）が PPS 解析対象集団とされた。

本試験において治験薬の減量、休薬及び投与中止（有害事象以外による投与中止を含む）は、PEG/R 群 71.7%（182/254 例）、IFN/R 群 68.3%（172/252 例）で行われた。

有効性について、主要評価項目である FAS 解析対象集団における投与終了後 24 週時点の HCV-RNA 陰性化（sustained virological response：以下 SVR）率は、PEG/R 群 47.6%（121/254 例）〔95%信頼区間：[41.4%, 54.0%]〕、IFN/R 群 44.8%（113/252 例）〔95%信頼区間：[38.6%, 51.2%]〕であった。HCV-RNA 陰性化率の群間の差（PEG/R 群 - IFN/R 群）の 95%両側信頼区間の下限は - 5.9%であり、非劣性の限界値 = - 10%を上回ったことから、IFN/R 群に対する PEG/R 群の非劣性が検証された。また、FAS 解析集団における投与 24 週時、投与終了時及び投与終了後 12 週時におけるウイルス陰性化率は、PEG/R 群でそれぞれ 66.9%（170/254 例）、71.7%（182/254 例）及び 47.6%（121/254 例）であり、IFN/R 群で 65.5%（165/252 例）、69.4%（175/252 例）及び 45.6%（115/252 例）であった。

なお、主解析に対する感度分析として PPS、ARS を解析対象集団とした場合及び FAS を解析対象集団として IFN 治療歴を共変量としたロジスティック回帰分析について、主解析と同様の解析が実施された。その結果、SVR 率の群間の差の 95%両側信頼区間の下限値は PPS（- 7.0%）、ARS（- 5.9%）及び IFN 治療歴を共変量とした場合（- 6.9%）のいずれも非劣性の限界値 = - 10%を上回っており、主解析と同様の結果が得られた。

また、IFN 治療歴及び投与開始前の HCV-RNA 量別の SVR 率は以下の通りであり、前治療無効であった症例の SVR 率は、未治療及び再燃例に比べ低値であったが、投与開始前の HCV-RNA 量については SVR 率に一定の傾向は認められなかった。

投与終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化 (SVR) 率 (FAS 解析集団)

		PEG/R 群 (n = 254)		IFN/R 群 (n = 252)		差の 95%信頼区間
IFN 治療歴	未治療	59/137	(43.1%)	65/139	(46.8%)	[-15.4%, 8.0%]
	再燃	57/91	(62.6%)	42/81	(51.9%)	[-4.0%, 25.5%]
	無効	5/26	(19.2%)	6/31	(19.4%)	[-20.7%, 20.4%]
	不明	0/0	(0.0%)	0/1	(0.0%)	-
投与開始前の HCV-RNA 量 (RT-PCR 法 : KIU/mL)	< 300	13/22	(59.1%)	9/16	(56.3%)	[-29.0%, 34.7%]
	300 ~ < 500	16/31	(51.6%)	15/38	(39.5%)	[-11.3%, 35.6%]
	500 ~ < 850	27/71	(38.0%)	22/68	(32.4%)	[-10.2%, 21.5%]
	850	65/130	(50.0%)	67/130	(51.5%)	[-13.7%, 10.6%]

安全性については、PEG/R 群及び IFN/R 群とも全症例に有害事象が認められ、PEG/R 群における発現率が 10%以上であった有害事象及び臨床検査値異常は以下の通りであった。

PEG/R 群における発現率が 10%以上であった有害事象

《有害事象》	PEG/R		IFN/R	
	n = 254		n = 253	
発熱	245	(96.5%)	251	(99.2%)
倦怠感	242	(95.3%)	247	(97.6%)
頭痛	233	(91.7%)	238	(94.1%)
食欲不振	213	(83.9%)	229	(90.5%)
関節痛	197	(77.6%)	211	(83.4%)
筋痛	185	(72.8%)	197	(77.9%)
脱毛症	174	(68.5%)	187	(73.9%)
不眠症	170	(66.9%)	190	(75.1%)
そう痒症	155	(61.0%)	132	(52.2%)
発疹	149	(58.7%)	143	(56.5%)
悪心	147	(57.9%)	163	(64.4%)
腹痛	119	(46.9%)	129	(51.0%)
注射部位紅斑	106	(41.7%)	9	(3.6%)
背部痛	100	(39.4%)	100	(39.5%)
浮動性めまい	99	(39.0%)	90	(35.6%)
鼻咽頭炎	91	(35.8%)	90	(35.6%)
下痢	84	(33.1%)	106	(41.9%)
悪寒	82	(32.3%)	85	(33.6%)
咳嗽	74	(29.1%)	75	(29.6%)
注射部位そう痒感	66	(26.0%)	7	(2.8%)
呼吸困難	65	(25.6%)	54	(21.3%)
味覚異常	64	(25.2%)	72	(28.5%)
便秘	59	(23.2%)	62	(24.5%)
口内炎	56	(22.0%)	60	(23.7%)
動悸	54	(21.3%)	37	(14.6%)
咽喉頭疼痛	54	(21.3%)	61	(24.1%)
皮膚乾燥	52	(20.5%)	53	(20.9%)
胃不快感	44	(17.3%)	54	(21.3%)
口渇	41	(16.1%)	59	(23.3%)
上腹部痛	40	(15.7%)	50	(19.8%)
嘔吐	35	(13.8%)	49	(19.4%)
感覚減退	35	(13.8%)	32	(12.6%)
筋固縮	32	(12.6%)	38	(15.0%)
湿疹	31	(12.2%)	31	(12.3%)
鼻出血	30	(11.8%)	37	(14.6%)
紅斑	30	(11.8%)	25	(9.9%)
疲労	28	(11.0%)	27	(10.7%)
熱感	28	(11.0%)	23	(9.1%)
易刺激性	27	(10.6%)	38	(15.0%)

PEG/R 群における発現率が 10%以上であった臨床検査値異常

《臨床検査》	PEG/R		IFN/R	
	n = 254		n = 253	
リンパ球数減少	247	(97.2%)	241	(95.3%)
白血球数減少	245	(96.5%)	220	(87.0%)
好中球数減少	224	(88.2%)	224	(88.5%)
ヘモグロビン減少	220	(86.6%)	189	(74.7%)
赤血球数減少	204	(80.3%)	180	(71.1%)
ヘマトクリット減少	202	(79.5%)	171	(67.6%)
網状赤血球百分率増加	182	(71.7%)	173	(68.4%)
血小板数減少	117	(46.1%)	133	(52.6%)
抱合ビリルビン増加	101	(39.8%)	94	(37.2%)
リンパ球数増加	91	(35.8%)	107	(42.3%)
血中ビリルビン増加	89	(35.0%)	74	(29.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	74	(29.1%)	64	(25.3%)
好塩基球数増加	73	(28.7%)	73	(28.9%)
網状赤血球百分率減少	71	(28.0%)	87	(34.4%)
血中非抱合ビリルビン増加	69	(27.2%)	46	(18.2%)
好酸球数増加	58	(22.8%)	65	(25.7%)
体重減少	58	(22.8%)	67	(26.5%)
AST 増加	55	(21.7%)	49	(19.4%)
ALT 増加	51	(20.1%)	46	(18.2%)
(GTP 増加	48	(18.9%)	35	(13.8%)
好中球数増加	47	(18.5%)	78	(30.8%)
C 反応性タンパク増加	45	(17.7%)	41	(16.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	40	(15.7%)	40	(15.8%)
単球数増加	33	(13.0%)	27	(10.7%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	33	(13.0%)	35	(13.8%)
喀痰増加	32	(12.6%)	33	(13.0%)
遊離サイロキシン減少	28	(11.0%)	39	(15.4%)

重篤な有害事象は、PEG/R 群で 12.2% (31/254 例、54 件)、IFN/R 群で 11.1% (28/253 例、35 件) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象のうち 2 件以上認められたものは、PEG/R 群では動悸、浮動性めまい、うつ病、好中球数減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少及び増加、遊離トリヨードチロニン減少及び増加並びに遊離サイロキシン減少及び増加であり、IFN/R 群では貧血、食欲不振、浮動性めまい、抑うつ症状、好中球数減少及びヘモグロビン減少であった。

重篤な有害事象のうち、転帰が継続となっているものは、PEG/R 群では甲状腺機能低下症の 1 例、IFN/R 群では好中球数減少及び抑うつ症状の各 1 例であった。甲状腺機能低下症の 1 例 (被験者番号: bcah*) は、投与約 32 週時点で発現し、治験薬の休薬後に投与中止となったが、症状発現後約 25 週間経過した時点でも改善が認められておらず転帰は継続とされた。なお、投与終了後 272 日の追跡調査において症状の消失が確認されている。好中球数減少の 1 例 (被験者番号: cjac*) は、投与終了後 24 週時点 (2,139/mm³) においても投与前値 (5,747/mm³) まで回復していないため継続と判定された (なお、スクリーニング時には 2,212/mm³ であった)。抑うつ症状の 1 例 (被験者番号: edag*) は、投与約 7 週時点で投与中止となり、症状発現後約 77 週時点

で改善が認められず、転帰は継続と判定された。なお、投与終了後 662 日の追跡調査において症状の軽減が確認されている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

1) 本薬の臨床的位置付け

機構は、難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG/R 療法の臨床的位置付けについて、国内第 相試験における PEG/R 群の SVR 率が IFN/R 群と同程度であったことを踏まえて、申請者の見解を説明するよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

国内第 相試験の 48 週投与での SVR 率は、PEG/R 群で 47.6%、IFN/R 群で 44.8% とほぼ同程度であった。また、SVR 率に影響を及ぼす有意な予後因子として PEG/R 群では IFN 治療歴、肝生検 staging、性別及び投与期間が同定され、IFN/R 群では IFN 治療歴、肝生検 staging、肝生検 grading、HCV-RNA 量及び投与期間が同定されたが、両群に共通でない因子である性別、肝生検 grading 及び HCV-RNA 量に関し SVR 率についてのサブグループ解析を実施したところ、いずれの因子についても SVR 率に群間で大きな差異はないと考えられた。したがって、48 週併用投与においては有効性の観点からは本薬と IFN -2b の相対的位置づけは同じであると考ええる。

一方、IFN -2b は週 6 回 2 週間、その後週 3 回という用法であるのに対し、本薬は週 1 回投与であるが、McHutchison らによる PEG/R と IFN/R 投与時の継続性と有効性の関連についての報告 (Gastroenterology 2002; 123: 1061-69) において、投与量及び投与期間とも 80% 以上の投与を受けた患者では 80% 以下の患者よりも SVR 率が高いことが示されており、高い SVR 率を得るためにはコンプライアンスが主要な因子の一つとされている。したがって、頻回の通院が可能でない患者など、コンプライアンスが低下しがちな患者には、本薬が適していると考ええる。

また、本薬では週 1 回投与であることから、IFN -2b と比較して頻回投与及び投与時の疼痛等の患者の負担が軽減され、臨床現場では本薬の使用が増加すると考えられるが、医師の判断により、血球系の有害事象が危惧される患者では、半減期が短く細かな対応が可能な IFN -2b を優先的に使用することや、本薬により投与部位障害が多く発現する患者でも IFN -2b を使用することが考えられる。

したがって、有効性の観点では、コンプライアンスの向上の面から本薬を優先的に用いるべきと考えるが、安全性の観点では、医師の判断により両剤を使い分けていくことになると思われる。

機構は、有効性の面から 48 週併用投与における PEG/R 療法と IFN/R 療法の臨床上の相対的位置付けは同じであるがコンプライアンス向上が期待できるとする申請者の回答は妥当なものであると判断した。また安全性の面でも国内第 相試験において PEG/R 群と IFN/R 群で発現した有害事象の種類及び頻度に注射部位の有害事象以外大きな差異が認められなかったことから、実際の使用にあたっては、現場の医師が利便性・安全性などを考慮し使い分けるものと考えられ、治療の選択肢を増やす意味では有益と考える。

2) 用量設定について

国内第 相試験において PEG/R 群及び IFN/R 群ともに減量投与等の処置を要した症例が非常に多く、中止、休薬及び減量について PEG/R 群でそれぞれ 18.1、7.5 及び 56.7%、IFN/R 群で 18.2、4.0 及び 54.5% にも上ることから、国内第 相試験における用量設定が不適切であったおそ

れがあるものと思われた。そこで機構は、有効性及び安全性の観点から、本併用療法における用量について詳細に検討を行った。

申請用量設定根拠について

本薬及びリバビリンの用量設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

PEG-IFN-2b について

本薬の用量については、国内第 Ⅲ 相試験の実施に際し、国内健康成人を対象とした第 Ⅰ 相単回投与試験 (C017*) 及び海外の C 型慢性肝炎患者を対象とした第 Ⅰ 相反復投与試験 (C020*) において、0.5 ~ 2.0 µg/kg もしくは 0.5、1.0、1.5 及び 2.0 µg/kg 投与時の血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} に大きな差異が認められなかったこと、本薬の薬物動態プロフィールとして線形性が確認されていることを踏まえて、既に海外でリバビリンとの併用による有効性が確認されている 1.5 µg/kg を設定した。なお、国内第 Ⅲ 相試験と並行して、国内で genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象としたリバビリン併用時の薬物動態検討試験 (C019*) を実施した。この薬物動態試験の成績と海外での比較可能な薬物動態試験成績とを網羅的に比較した結果、本薬を 1.5 µg/kg の用量で 1 週間 1 回反復投与した際の全身曝露の程度には明らかな人種差はないことが示唆されている。

本薬の血清中濃度は 0.5 ~ 2.0 µg/kg の範囲で線形性が認められており (C017*)、また、海外の本薬単独投与試験 (C032* , C029*) において、C 型慢性肝炎における投与期間中の SVR 率は用量に依存して増大することが確認されていることから、少なくとも本薬の有効性と血清中薬物濃度にはある程度の関連性があるものと推定される。

以上、国内第 Ⅲ 相試験において本薬 1.5 µg/kg の有効性が確認されたことから、国内患者におけるリバビリン併用時の本剤の用法・用量は、薬物動態の観点及び臨床効果の発現の観点からは妥当であると考えている。

リバビリンについて

リバビリンと IFN-2b の併用療法承認時において、国内臨床試験及び海外臨床試験から、国内外共にリバビリンの体重あたりの用量が 10.6 mg/kg 以上で有効性が良好であったことから、リバビリンの現在の承認用量は体重 60 kg 以下 600 mg、60 kg 超 800 mg とされている。

海外における PEG/R 併用投与試験 (C034*) における genotype 1 かつ高ウイルス量での体重あたりの用量別 SVR 率は、10.6 mg/kg 以下では 27% (47/172 例)、10.6 mg/kg 超では 37% (31/84 例) であり、本薬と併用する場合のリバビリンの至適用量も IFN/R 併用時と同様 10.6 mg/kg 超と考えられた。安全性に関しては、PEG/R 投与群 (> 10.6 mg/kg) と IFN/R 投与群 (> 10.6 mg/kg) で大きな差は認められなかった。また、国内及び海外における第 Ⅲ 相試験でのリバビリン単回投与時の薬物動態はよく近似していると考えられた。

以上より、国内第 Ⅲ 相試験ではリバビリンの用量を 10 mg/kg 以上となるよう設定し、体重が 40 kg 超 60 kg 以下 600 mg、60 kg 超 80 kg 以下 800 mg、80 kg 超 100 kg 以下 1000 mg として実施した。

減量等の処置について

機構は、国内第 Ⅲ 相試験において、減量等の原因となった有害事象とその発現時期及び処置後

の転帰について申請者に説明するよう求めた。申請者は以下のとおり回答した。

治験薬について減量等の処置を必要としたのは PEG/R 群で 70.1% (178/254)、IFN/R 群で 66.0% (167/253) であり、そのうち減量等の処置が 12 週以内にとられた患者はそれぞれ 39.4% 及び 44.3%、24 週以内が 21.5% 及び 21.7%、36 週以内が 19.3% 及び 14.5%、並びに 37 週以降が 11.4% 及び 7.8% と、投与初期に高い傾向が認められ、両薬剤群間でこの傾向に大きな差は認められなかった。また、減量等の処置を要した主要な有害事象は、ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少であった。

いずれの薬剤群においても減量等の処置により有害事象の大部分が消失又は軽快しており、転帰が持続となったものは PEG/R 群で 6 例 7 件 (甲状腺機能亢進症 2 件、甲状腺機能低下症 1 件、ヘモグロビン減少 2 件、血小板数減少 1 件、遊離サイロキシン増加 1 件)、IFN/R 群で 10 例 11 件 (甲状腺炎 1 件、不眠症 1 件、抑うつ症状 1 件、好中球数減少 3 件、ヘモグロビン減少 3 件、血小板数減少 2 件) であった。このうち、血球系以外の有害事象についての転帰は、甲状腺機能異常の PEG/R 群 3 例 (症例番号 bcah*、bdae*、cbag*) についてはそれぞれ追跡調査で投与後 272 日に症状の消失、190 日・302 日に症状の消失、210 日に症状の改善が確認されている。不眠症と抑うつ症状の IFN/R 群の 1 例 (症例番号 edag*) は投与終了後 662 日の追跡調査で症状の軽減が認められている。甲状腺炎の IFN/R 群の 1 例 (症例番号 dfah*) については追跡調査が実施されていない。甲状腺機能異常と抑うつ症状に関しては、本薬の添付文書 (案) の使用上の注意に既往歴がある場合は慎重投与とし、重大な副作用にも記載している。

なお、治験薬の投与中止を要した主な有害事象は、PEG/R 群 (254 例) でヘモグロビン減少 (12 例)、好中球減少 (10 例)、発疹、血中甲状腺刺激ホルモン減少、遊離トリヨードチロニン増加、遊離サイロキシン増加 (各 4 例)、甲状腺機能亢進症 (3 例) であり、IFN/R 群 (253 例) でヘモグロビン減少 (12 例)、好中球減少 (9 例)、食欲不振 (7 例)、抑うつ症状、倦怠感、悪心 (各 4 例)、うつ病、呼吸困難、体重減少 (各 3 例) であった。休薬を要した主な有害事象は、PEG/R 群で発疹 (4 例)、浮動性めまい (3 例) であり、IFN/R 群で倦怠感 (2 例) 等であった。減量を要した主な有害事象は、PEG/R 群でヘモグロビン減少 (70 例)、好中球減少 (64 例)、血小板減少 (35 例)、倦怠感 (4 例) であり、IFN/R 群でヘモグロビン減少 (70 例)、好中球減少 (65 例)、血小板減少 (34 例)、倦怠感 (6 例)、食欲不振 (5 例) であった。

減量等の処置と患者の背景因子の関係について

機構は、申請者に、(i)減量等の処置が行われた患者の背景因子と(ii)減量を行った薬剤、(iii)減量等の理由及び(iv)減量等の措置が採られた時期及び期間について考察し、(v)申請用量では過量であり減量を要すると考えられる患者層について見解を示すよう求めた。申請者は、以下のよう

(i) 患者の背景因子

国内第 相試験において、減量等の処置の有無に影響を及ぼす要因について探索する目的で、主な背景因子 (性別、年齢、体重、合併症、IFN 治療歴、肝生検 grading、staging、HCV-RNA 量、ALT、ヘモグロビン、好中球数、血小板数) について、投与群ごとに変数増減法 (stepwise 法) で変数選択 (有意水準両側 20%) をしたあとに選択されたモデルを用いて、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、減量等の処置の有無に影響を及ぼす要因として、PEG/R 群では性別 ($p = 0.0125$: ²検定、以下同) 体重 ($p = 0.0069$) 及び好中球数 ($p = 0.0282$) が同定され、

それぞれ女性、60kg 超 80kg 以下及び投与前値が低値のものほどオッズが高い傾向が認められた（それぞれ、オッズ比は 2.984、1.549、3.579）。また、IFN/R 群では性別（ $p < 0.0001$ ）、年齢（ $p = 0.0285$ ）及び血小板数（ $p = 0.0119$ ）が同定され、それぞれ女性、高齢者及び投与前値が 10 以上 12 万/m³未満においてオッズが高い傾向が認められた（それぞれ、オッズ比は 6.849、10.732、23.46）。

(ii) 減量を行った薬剤

減量等の処置の有無に影響を及ぼすと同定された背景因子について、減量薬剤との関連性について検討したところ、PEG/R 及び IFN/R 両群ともに女性でリバビリンの減量を要した患者の割合が高く、そのほか PEG/R 群では好中球数の投与前値が低いほど本薬又はリバビリンの減量を要する割合が高かった。IFN/R 群では、年齢が高いほど及び血小板数の投与前値 12 万/m³未満では減量処置率が高くなる傾向が認められた。

(iii) 減量等の理由

減量等の処置の有無に影響を及ぼすと同定された背景因子について、減量理由との関連性について検討したところ、PEG/R 群ではヘモグロビン減少による減量処置の有無では女性で多い傾向が認められ、好中球数の減少による処置の有無では体重の軽い層で処置率の高い傾向が認められた。IFN/R 群では、ヘモグロビン減少による減量処置の有無では女性、高齢者及び血小板数の投与前値 12 万/m³未満で多い傾向が認められ、好中球数の減少による処置の有無では女性、血小板数の投与前値 12 万/m³未満で多い傾向が認められ、血小板数減少による処置の有無では高齢者及び投与前値 16 万/m³未満では減量処置率が高くなる傾向が認められた。

(iv) 減量等の措置が採られた時期及び期間

減量等の処置の有無に影響を及ぼすと同定された背景因子について、減量時期との関連性について検討したところ、PEG/R 群では体重の軽い患者層で 12 週以内の減量等の処置率が高い傾向が認められ、好中球数の投与前値が低いほど早期に減量等の処置が必要となる傾向が認められた。また減量等処置期間は、大半が 12 週を超えていたが、12 週を超える事例は女性の方が多い傾向が認められた。IFN/R 群では、血小板数について 14 万/m³未満の症例では減量等の処置が実施された症例の 80%以上が 12 週以内に処置を実施していた。また減量等処置期間は、大半が 12 週を超えていたが、特に高齢者では全例が 12 週を超えていた。

(v) 申請用量では過量であり減量を要すると考えられる患者層

以上の検討の結果、検討した背景因子と各項目の間には種々の関連性が認められたが、減量等の処置が集中した特異的な患者層は特定できなかった。減量等の処置の主要な理由であるヘモグロビン減少、好中球減少及び血小板減少について、患者背景の特定の層の特異的な関与は認められないものの、これらの検査値が低い患者においては減量等の処置率が高い傾向にあった。

減量時の有効性について

機構は、減量等の処置を行った患者における有効性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。

「減量等の処置」の有無ごとの SVR 率については以下の通りであり、減量/休薬症例で大きく変動することは無かったが、投与中止例では大幅な低下が認められ、その中でも投与開始後 24 週以内に投与を中止した症例における SVR 率は PEG/R 群で 6.7% (2/30)、IFN/R 群で 7.9% (3/38) と低率であった。

減量等の処置の有無ごとの SVR 率

		PEG/R 群 (n = 254)		IFN/R 群 (n = 252)	
用量の変更なし (n = 152)	陰性	45/72 例	(62.5%)	43/80 例	(53.8%)
	判定不能	0	(0.0%)	1/80 例	(1.3%)
IFN-2b 製剤減量又は休薬 (n = 99)	陰性	26/50 例	(52.0%)	26/49 例	(53.1%)
	判定不能	0/50 例	(0.0%)	1/49 例	(2.0%)
リバビリン減量又は休薬 (n = 80)	陰性	24/45 例	(53.3%)	20/35 例	(57.1%)
	判定不能	0	(0.0%)	0	(0.0%)
両剤の減量又は休薬 (n = 69)	陰性	16/35 例	(45.7%)	19/34 例	(55.9%)
	判定不能	0	(0.0%)	0	(0.0%)
投与中止 (n = 106)	陰性	10/52 例	(19.2%)	5/54 例	(9.3%)
	判定不能	11/52 例	(21.2%)	17/54 例	(31.5%)

減量あるいは休薬を実施した後に投与中止に至った場合は、「投与中止」のみにカウント。
両剤の減量又は休薬を実施した場合は、「IFN-2b 製剤減量又は休薬」あるいは「リバビリン減量又は休薬」にはカウントしていない。

また、SVR 率に影響をおよぼす主要な予後因子について変数増減法で変数選択した後に選択されたモデルを用いて、ロジスティック回帰分析を実施したところ、両群とも投与期間 (80%以上/80%未満) が選択されたことから、投与期間は SVR 率に大きな影響を与える要因であった。

また、減量等の処置の影響について、投与群ごとに (投与中止を除く) 減量又は休薬の処置の実施時期及び実施期間と SVR 率の関係について検討を行ったところ、PEG/R 群については早期 (投与開始後 12 週以内) に減量あるいは休薬を実施するほど、また減量及び休薬期間が長いほど SVR 率が低下する傾向が認められた。IFN/R 群ではこのような傾向は認められなかった。

以上の検討結果より、有効性の観点からは、特に PEG/R 群においては設定した初回投与量 (1.5µg/kg) での投与継続が望ましいと考えるが、減量/休薬の処置を実施した症例においても、国内において 24 週間 IFN/R 併用投与療法の SVR 率 (21.2%、リバビリン併用療法承認時データ) より高値であることから、リスク/ベネフィットを勘案し減量実施基準を遵守して治療を継続することにより治療の継続を可能とすることが重要であると考えられる。

今後の検討について

機構は、米国における PEG/R 併用療法承認時に承認条件として genotype 1 の患者に対する用量検討試験 (PEG-IFN-2b 1.0µg/kg 及び 1.5µg/kg の安全性・有効性の比較並びにリバビリンについて固定用量と体重別用量の比較) が指示されていることから、その経緯と、国内における今後の検討予定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。

海外の本薬単独用量設定試験 (C032*) において、SVR 率では本薬 1.0µg/kg 群と 1.5µg/kg 群間に差は認められなかったものの、投与期間中の HCV-RNA 陰性化率について用量反応関係が認められた。ウイルスの再燃を抑制するというリバビリンの併用効果を考えると、リバビリン併用時の本薬の投与量は 1.5µg/kg が至適であると判断し、本薬 1.5µg/kg とリバビリンの併用試験

を実施し、その成績をもって米国で承認を得た（機構注：米国における本薬単独投与の承認用量は 1.0µg/kg、リバビリンと併用時の承認用量は 1.5µg/kg である。）しかしながら、承認用量である 1.5µg/kg が至適用量であることを臨床試験で確認するべきとの FDA の意向を受け、リバビリン併用による 1.5µg/kg と 1.0µg/kg の比較試験（RC005*）を実施中である。また、リバビリンについても、体重別用量と固定用量（800mg）の比較検討を行うための臨床試験（RC006*）を実施中である。

本邦においても、RC005* と同様な比較試験を市販後臨床試験として実施することを予定している。また、国内臨床試験においては減量・休薬例、特に 12 週以内の減量・休薬症例について有効性が低下する傾向が認められていることから、有効性及び安全性の両面から適切な減量方法についても検討することを考えている（6）市販後臨床試験の項参照）。

用量についてのまとめ

以上機構は、国内第 Ⅲ 相試験において両群ともに約 7 割の症例で減量等の処置が必要となったこと、また、減量等の処置を要する主要な背景因子の傾向は明らかになったものの、減量等の処置が特定の患者層に集中する傾向は認められず広範囲の患者で処置を要したことから、本試験で設定された投与量が国内の患者において適切であったと結論することは困難であり、至適用量について更なる検討を行うことが必要であると考え。しかしながら、試験前に設定された減量基準に従って試験を実施した結果、難治症例に対して従来の IFN/R 24 週間併用投与と比較して PEG/R 及び IFN/R 48 週間併用投与の両群において明らかに高い SVR 率が得られていること、また PEG/R 群と IFN/R 群で有害事象、その頻度及び程度に大きな差が認められず、これまでに IFN 製剤の有害事象として知られているものと特に異なる事象も認められなかったこと、本薬では週 1 回投与が可能となり多くの患者で治療機会が増えると考えられることから、安全性を十分に考慮した検査間隔を設定し、減量等の処置の規定が確実に実施されるという条件の下において、現在までのデータで PEG/R 併用療法を医療現場に提供する必要があるのではないかと考える。

3) 有効性について

IFN/R 併用療法における承認時と今回の試験の有効性について

国内第 Ⅲ 相試験において、PEG/R 群の IFN/R 群に対する非劣性が検証されたが、当該試験における IFN/R 群では、IFN α -2b とリバビリンの併用療法承認時の IFN/R 群の SVR 率（genotype 1b かつ高ウイルス量で 16%）（RC007*）と比較して明らかに高い SVR 率（44.8%）が得られていることから、両試験の被験者背景等の差異が SVR 率に影響した可能性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。

RC007* と国内第 Ⅲ 相試験のプロトコルを比較すると、選択基準及び除外基準については主要な基準は両試験で同一であるが、対象年齢、体重、原疾患に関する治療歴及び自己免疫疾患に関する規定が異なっている。また、併用禁止療法の設定及び試験薬の減量・投与中止規定についても差がある。

解析対象となった患者背景について比較すると、性別、年齢、合併症の有無、IFN 治療歴、肝生検 staging 及び grading 並びに好中球数において両試験間で不均衡が認められた。両試験について、患者背景において不均衡が認められた因子のうち、ウイルス陰性化率及び再燃率に影響を及ぼす要因として、変数減少法によるロジスティック回帰分析により同定された患者背景（性別、

年齢、IFN 治療歴、肝生検 staging 及び grading、試験（期間）ヘモグロビン）を用いて補正した各時点におけるウイルス陰性化率・再燃率を下記に示す（試験成績については、「genotype 1 かつ高ウイルス量」の対象のみを再集計している）。両試験間で、投与開始後 24 週時点でのウイルス陰性化率は実測値、補正值とも同様であり、試験間のプロトコール及び患者背景の不均衡が陰性化率に影響する可能性は低いと考える。

ウイルス陰性化率・再燃率	JPC-01-320-31 (48 週)	JPC-98-321-22 (24 週)
投与開始後 24 週時点		
実測値	65.5% (165/252 例)	68.8% (53/77 例)
補正值	66.5%	69.6%
投与終了時点		
実測値	69.4% (175/252 例)	74.0%** (57/77 例)
補正值	70.6%	76.9%
投与終了後 24 週時点 (SVR 率)		
実測値	44.8% (113/252 例)	19.5% (15/77 例)
補正值	44.2%	18.6%
再燃率*		
実測値	34.3% (59/172 例)	66.7% (38/57 例)
補正值	37.4%	75.8%

*再燃：投与終了時にはウイルスが陰性化していたが、その後ウイルスの増加が認められた症例

**：24 週前に投与を中止した患者も含む。

調整した SVR 率は、国内第 相試験では RC007* と比較して高く、再燃率は低かった。再燃についても同様に患者背景について検討した結果、選択された有意な要因は試験(48 週投与、24 週投与：p < 0.0001；²検定)のみで、48 週投与の 24 週投与に対するオッズ比は 0.149 (両側 95%信頼区間：[0.074, 0.300])であった。また、海外において実施された 48 週投与と 24 週投与の無作為化比較試験において、48 週投与は 24 週投与と比較して高い SVR 率が得られることが報告されている (Mchutchison JG, et al. NEJM 1998; 339:1485-92, Poynard T, et al. Lancet 1998; 352: 1426-32)。

機構は、再燃率の差については、試験(48 週、24 週投与)のみが統計学的に有意な要因とされたことから、統計学的モデルの当てはまり及び妥当性を確認した上で、申請者の回答を了承した。また、ウイルス陰性化率の差については、ウイルス陰性化率に対する統計モデルが各時点間で異なっていることから、不均衡が認められた背景因子の経時的な影響については十分な検討がなされていないこと、またレトロスペクティブな検討であるため解析にも限度があることから、患者背景の差の影響については完全には否定できないと考える。しかし、申請者の提示した論文及び C 型慢性肝炎の再燃例に対する IFN/R 療法の有効性を投与期間で比較した試験において、6 カ月投与と比較して 12 カ月投与の方が高い SVR 率が得られたとする報告 (DiMarco V, et al. J Hepatol 2000; 33: 456-462)についても考察した上で、投与期間の差異が SVR 率に大きく影響している一因であると思われることについては了承した。

治療効果を判断するために必要な投与期間

機構は、本薬による治療効果の有無を判定し投与継続の可否を判断するために必要な投与期間が、海外では 12 週とされているのに対し、本申請では 24 週とされていることについて、その根

拠を申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

国内第 相試験において、SVR 率と投与期間中における最初の HCV-RNA 陰性化時期との関連について検討したところ、HCV-RNA 陰性化時期が早期であるほど SVR が得られる可能性が高く、投与 24 週時点で初めて陰性化した症例では、PEG/R 群 36.4%(12/33 例)、IFN/R 群 40.8%(20/49 例) に SVR が得られたが、投与 36 週以降に初めて陰性化した症例で SVR が得られた症例はなかった。

海外では、PEG/R 併用投与の臨床試験の結果より「投与 12 週時点における HCV-RNA の陰性化または 2-log 以上の減少」が認められた場合、最も高い確率で SVR が得られ、逆にこれが認められなかった患者では SVR が得られなかったことが確認されている (Hepatology 2003; 38: 645-52)。したがって海外では、この結果をもとに継続投与の判定基準が設定されている (定量的 PCR 法による測定)。国内第 相試験では海外と異なる HCV-RNA 定量法を使用していたが、海外の基準を準用したところ、海外と同様な結果が得られた。しかしながら、現在本邦の臨床現場で用いられている HCV-RNA の測定法に関する現状及び今後の状況を踏まえると、投与 12 週で投与継続の可否を判断するのは困難と考える。すなわち、本邦で使用されている HCV-RNA の測定法には HCV-RNA 定性 (Amplicor HCV) と HCV-RNA 定量 (Amplicor HCV monitor) があるが、HCV-RNA 定量法は検出感度では定性法に劣ること、定量範囲が限られることなどの問題点がある。さらに、2004 年 4 月より改良法が導入され測定上限が上昇したため、国内第 相試験時の成績を現在の改良法の測定結果にそのまま適用して判断することが困難な状況にある。したがって、国内第 相試験の結果に基づき、投与 24 週時点における定性法での陰性・陽性により投与継続の可否を判断することが妥当と考える。

機構は、海外との HCV-RNA 測定法の違い及び検査法における定量範囲の違いから、現在までの成績に基づいて海外と同様な判定基準を適用することが困難であること、また、国内第 相試験において投与 24 週時点で初めて HCV-RNA が陰性化した症例でも SVR が得られていることから、判定時期を投与 24 週時とすることは妥当であると考ええる。

4) 安全性について

有害事象の発現頻度と内容について

機構は、本薬と IFN γ 2b の安全性プロファイルに差異が認められていないか、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 相試験において、PEG/R 群で IFN/R 群に比し有害事象の発現頻度が 5%以上高かったものは、注射部位紅斑 (PEG/R 群、IFN/R 群 : 41.7%、3.6%)、注射部位そう痒感 (26.0%、2.8%)、ヘマトクリット減少 (79.5%、67.6%)、ヘモグロビン減少 (86.6%、74.7%)、白血球数減少 (96.5%、87.0%)、赤血球数減少 (80.3%、71.1%)、血中非結合ビリルビン増加 (27.2%、18.2%)、そう痒症 (61.0%、52.2%)、注射部位発疹 (8.3%、0.8%)、動悸 (21.3%、14.6%)、血中ビリルビン増加 (35.0%、29.2%)、注射部位腫脹 (5.9%、0.4%)、注射部疼痛 (8.3%、3.2%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (18.9%、13.8%) であった。

また、IFN/R 群で PEG/R 群に比し有害事象の発現頻度が 5%以上高かったものは、好中球数増加 (18.5%、30.8%)、血中尿酸増加 (3.9%、13.4%)、下痢 (33.1%、41.9%)、不眠症 (66.9%、75.1%)、口渇 (16.1%、23.3%)、眼痛 (6.7%、13.0%)、悪心 (57.9%、64.4%)、食欲不振 (83.9%、90.5%)、リンパ球数増加 (35.8%、42.3%)、血小板数減少 (46.1%、52.6%)、網状赤血球百分率

減少(28.0%、34.4%)、嘔吐(13.8%、19.4%)、関節痛(77.6%、83.4%)、口唇炎(5.1%、10.3%)、脱毛症(68.5%、73.9%)、筋痛(72.8%、77.9%)であった。PEG/R 群で IFN/R 群よりも発現率が高い事象は主に注射部位に関連する有害事象であり、IFN/R 群で PEG/R 群よりも発現率が高い事象は「胃腸障害」に関連する事象であった。

因果関係が否定できないとされた重篤な有害事象のうち、PEG/R 群のみに認められたのは動悸、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎、軟骨炎、前立腺肥大等であった。一方、IFN/R 群のみに認められたのは貧血、突発性難聴、食欲不振、多傾紅斑等であった。

機構は、IFN/R 群より PEG/R 群で頻度が高かった注射部位障害(注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位腫脹、注射部疼痛)及び従来の IFN 製剤と比べ投与間隔が空くことから懸念される血球系検査値異常には十分な注意が必要と考えている。注射部位障害について、発生した際の対応について申請者に尋ねたところ、投与部位関連の有害事象が発現した場合でもおよそ3~14日の間には回復しているため、4カ所の注射部位を1巡すれば、以前投与した部位への投与が可能であるとし、添付文書に「注射部位は上腕・大腿・腹部・臀部等の皮下とする。注射部位反応(紅斑、そう痒等)が報告されているので、同一部位への反応注射は行わない」旨を記載すると回答された。

また、血球系検査値異常について、本薬では従来の IFN 製剤と異なり週1回投与となることで医療機関の受診頻度が低下し有害事象発見に遅れが生じることが懸念されることから、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厳守の必要性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。

高齢者における安全性について

機構は、高齢者に対する本薬の安全性について説明するよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

高齢者は PEG/R 群 17 例、IFN/R 群 23 例と少なく、非高齢者との正確な比較は困難ではあるが、高齢者での発現率が 20%以上で、かつ非高齢者より 10%以上高かった有害事象は、以下の通りであった。

	PEG/R 群		IFN/R 群	
	65 歳以上 17 例	65 歳未満 237 例	65 歳以上 23 例	65 歳未満 230 例
有害事象				
上腹部痛	4 (23.5%)	36 (15.2%)	8 (34.8%)	42 (18.3%)
便秘	5 (29.4%)	54 (22.8%)	10 (43.5%)	52 (22.6%)
下痢	9 (52.9%)	75 (31.6%)	11 (47.8%)	95 (41.3%)
胃不快感	2 (11.8%)	42 (17.7%)	7 (30.4%)	47 (20.4%)
胸痛	4 (23.5%)	12 (5.1%)	4 (17.4%)	21 (9.1%)
注射部位紅斑	9 (52.9%)	97 (40.9%)	2 (8.7%)	7 (3.0%)
鼻咽頭炎	4 (23.5%)	87 (36.7%)	12 (52.2%)	78 (33.9%)
筋固縮	4 (23.5%)	28 (11.8%)	3 (13.0%)	35 (15.2%)
浮動性めまい	9 (52.9%)	90 (38.0%)	9 (39.1%)	81 (35.2%)
体位性めまい	4 (23.5%)	20 (8.4%)	4 (17.4%)	22 (9.6%)
味覚異常	5 (29.4%)	59 (24.9%)	9 (39.1%)	63 (27.4%)
不眠症	13 (76.5%)	157 (66.2%)	17 (73.9%)	173 (75.2%)
易刺激性	3 (17.6%)	24 (10.1%)	6 (26.1%)	32 (13.9%)
呼吸困難	4 (23.5%)	61 (25.7%)	8 (34.8%)	46 (20.0%)
臨床検査値異常				
好酸球数増加	2 (11.8%)	56 (23.6%)	9 (39.1%)	56 (24.3%)
赤血球数減少	15 (88.2%)	189 (79.7%)	19 (82.6%)	161 (70.0%)
ヘモグロビン減少	15 (88.2%)	205 (86.5%)	21 (91.3%)	168 (73.0%)
ヘマトクリット減少	13 (76.5%)	189 (79.7%)	20 (87.0%)	151 (65.7%)
血小板数減少	10 (58.8%)	107 (45.1%)	18 (78.3%)	115 (50.0%)
網状赤血球百分率増加	14 (82.4%)	168 (70.9%)	17 (73.9%)	156 (67.8%)
ALT 増加	5 (29.4%)	46 (19.4%)	4 (17.4%)	42 (18.3%)
血中ビリルビン増加	3 (17.6%)	86 (36.3%)	10 (43.5%)	64 (27.8%)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (5.9%)	68 (28.7%)	8 (34.8%)	38 (16.5%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	17 (7.2%)	5 (21.7%)	17 (7.4%)
C - 反応性タンパク増加	3 (17.6%)	42 (17.7%)	9 (39.1%)	32 (13.9%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (23.5%)	29 (12.2%)	4 (17.4%)	31 (13.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (35.3%)	68 (28.7%)	9 (39.1%)	55 (23.9%)
遊離サイロキシン減少	4 (23.5%)	24 (10.1%)	5 (21.7%)	34 (14.8%)
喀痰増加	5 (29.4%)	27 (11.4%)	5 (21.7%)	28 (12.2%)

また、重篤な有害事象の発現率については、PEG/R 群では高齢者 11.8% (2/17 例)、非高齢者 12.2% (29/237 例)、IFN/R 群では高齢者 21.7% (5/23 例)、非高齢者 10.0% (23/230 例)であり、PEG/R 群ではほとんど差が認められなかったが、IFN/R 群では高齢者で、非高齢者よりも高い傾向が示された。なお、発現した重篤な有害事象は、治験薬の減量等あるいは対症療法等により消失または軽快した。

また、高齢者において減量を要した主な理由のほとんどがヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少であり、減量後早期に減量の理由となった事象の消失又は軽快がみられた。また、投与中止を要した主な理由は、ヘモグロビン減少、倦怠感、食欲不振、体重減少であり、中止例においても中止早期にその事象の消失又は軽快が認められた。休薬については、浮動性めまいが 2 例で認められたが、症例数が少なく明確な傾向は認められなかった。

以上から、高齢者では非高齢者に比して有害事象発現頻度、治験薬の処置の頻度が高いことから、添付文書（案）においても慎重投与としている。なお、米国では高齢者の患者が少なく、高齢者におけるデータは十分ではないものの、IFN 製剤投与により発現する精神神経系、心臓、肺、胃腸及び全身性（インフルエンザ様症状）の発現が重症となる可能性があることから、注意が必要とされている。

国内においては、市販後に「PEG/R 併用療法 安全使用の手引き」をはじめとして各種資料を作成し、高齢者を含めた慎重に投与すべき患者における適正使用情報を各医療機関へ配布し、注意喚起の徹底を図る。また、市販後に高齢者も含めた特別調査を実施する予定であり、その結果を定期的に集計し、適宜情報として各医療機関へ配布する。

機構は、高齢者の例数が少ないことから単に発現率を非高齢者と比較することには疑問があるが、有害事象の発現について、加齢により増加傾向が示されていること及び一般的に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及び腎機能の低下した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とする申請者の回答は妥当なものであると判断した。

体重、性別の影響について

機構は、本薬の患者背景（体重及び性別）の安全性に及ぼす影響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。

国内第 相臨床試験において、体重が 40kg 超過 50kg 以下の群、 50kg 超過 60kg 以下の群及び 60kg 超過の群に分類し、有害事象の発現率を検討した。なお、体重の差異による安全性への影響を確認するために主として低体重層 と非低体重層 との比較検討を実施したところ以下のものであった。

有害事象名	発現例数(%)			発現率差(%) [-]
	40kg <, 50kg n=20	50kg <, 60kg n=74	60kg < n=160	
PEG/R群 発現例数合計	20 (100.0%)	74 (100.0%)	160 (100.0%)	(-)
便秘	10 (50.0%)	24 (32.4%)	25 (15.6%)	(34.4%)
味覚異常	9 (45.0%)	21 (28.4%)	34 (21.3%)	(23.8%)
下痢	10 (50.0%)	28 (37.8%)	46 (28.8%)	(21.3%)
そう痒症	15 (75.0%)	49 (66.2%)	91 (56.9%)	(18.1%)
口内炎	7 (35.0%)	21 (28.4%)	28 (17.5%)	(17.5%)
悪寒	9 (45.0%)	28 (37.8%)	45 (28.1%)	(16.9%)
脱毛症	17 (85.0%)	48 (64.9%)	109 (68.1%)	(16.9%)
抑うつ症状	4 (20.0%)	4 (5.4%)	10 (6.3%)	(13.8%)
口渇	5 (25.0%)	15 (20.3%)	21 (13.1%)	(11.9%)
易刺激性	4 (20.0%)	9 (12.2%)	14 (8.8%)	(11.3%)
食欲不振	18 (90.0%)	67 (90.5%)	128 (80.0%)	(10.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	5 (25.0%)	9 (12.2%)	19 (11.9%)	(13.1%)
好酸球数増加	7 (35.0%)	13 (17.6%)	38 (23.8%)	(11.3%)
IFN/R群 発現例数合計	27 (100.0%)	79 (100.0%)	147 (100.0%)	(-)
嘔吐	9 (33.3%)	19 (24.1%)	21 (14.3%)	(19.0%)
筋固縮	8 (29.6%)	13 (16.5%)	17 (11.6%)	(18.1%)
貧血	5 (18.5%)	2 (2.5%)	7 (4.8%)	(13.8%)
下痢	13 (48.1%)	41 (51.9%)	52 (35.4%)	(12.8%)
遊離サイロキシン減少	8 (29.6%)	14 (17.7%)	17 (11.6%)	(18.1%)
好酸球数増加	10 (37.0%)	25 (31.6%)	30 (20.4%)	(16.6%)
血小板数減少	16 (59.3%)	48 (60.8%)	69 (46.9%)	(12.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6 (22.2%)	12 (15.2%)	17 (11.6%)	(10.7%)
遊離トリヨードチロニン減少	4 (14.8%)	8 (10.1%)	7 (4.8%)	(10.1%)

重篤な有害事象の発現率は PEG/R 群において、低体重層 及び非低体重層 でそれぞれ 25.0%、11.3%、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 35.0%、16.9%、IFN/R 群において、重篤な有害事象は低体重層 及び非低体重層 でそれぞれ 14.8%、9.5%、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 37.0%、14.3%と両群とも低体重層で高くなる傾向が認められた。

性別において男性と女性を比較して発現率が 15%以上異なる有害事象は、以下の通りであった。

有害事象名	発現例数 (%)		発現率の差(%) [男性 - 女性]
	男性 n = 165	女性 n = 89	
PEG/R 群 発現例数合計	165 (100.0%)	89 (100.0%)	(-)
血中非抱合ビリルビン増加	60 (36.4%)	9 (10.1%)	(26.3%)
血中ビリルビン増加	72 (43.6%)	17 (19.1%)	(24.5%)
抱合ビリルビン増加	79 (47.9%)	22 (24.7%)	(23.2%)
網状赤血球百分率減少	58 (35.2%)	13 (14.6%)	(20.5%)
咳嗽	38 (23.0%)	36 (40.4%)	(-17.4%)
味覚異常	31 (18.8%)	33 (37.1%)	(-18.3%)
嘔吐	12 (7.3%)	23 (25.8%)	(-18.6%)
便秘	22 (13.3%)	37 (41.6%)	(-28.2%)
IFN/R 群 発現例数合計	164 (100.0%)	89 (100.0%)	(-)
抱合ビリルビン増加	70 (42.7%)	24 (27.0%)	(15.7%)
網状赤血球百分率減少	67 (40.9%)	20 (22.5%)	(18.4%)
悪心	93 (56.7%)	70 (78.7%)	(-21.9%)
嘔吐	20 (12.2%)	29 (32.6%)	(-20.4%)
下痢	58 (35.4%)	48 (53.9%)	(-18.6%)
筋固縮	14 (8.5%)	24 (27.0%)	(-18.4%)
口内炎	29 (17.7%)	31 (34.8%)	(-17.1%)
便秘	31 (18.9%)	31 (34.8%)	(-15.9%)

また、高度な有害事象の発現率は PEG/R 群において、男性 79.4%、女性 75.3%とほぼ同程度であったが、IFN/R 群では男性 68.3%、女性 83.1%と、女性で高度な有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。そこで、各体重層と性別との関連性について検討したところ、低体重の患者はほとんど(41/47例)が女性であった。

以上より低体重の症例では非低体重の症例に比較して、高度な有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高いこと、また低体重の症例の大半が女性であったことが、女性で高度な有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高くなった原因であると考えられた。

機構は、低体重の患者では重篤な有害事象が発生した頻度が高かったことから、このような症例については、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。

出血イベントについて

機構は、国内第 相試験における出血イベント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。

国内第 相試験における出血イベントは、PEG/R 群及び IFN/R 群でそれぞれ 26.4%(67/254、

97 件) 及び 27.7% (70/253、96 件) の被験者に認められた。出血イベントにより治験薬の処置 (減量、休薬または中止) を受けた症例は、PEG/R 群では鼻出血 (休薬; 被験者番号 iai*)、網膜出血 (休薬、中止; 被験者番号 bjcd*) の 2 例、IFN/R 群では咯血 (中止; 被験者番号 hbc*)、血胸 (中止; 被験者番号 bjdj*) の 2 例であった。症状発現時の血小板数はいずれも 12 万以上であり、症状はいずれも投与中止後消失している。

PEG/R 群あるいは IFN/R 群での投与期間中の血小板数の推移は、PEG/R 群で血小板数減少により投与中止となった 1 例を除きいずれも 5 万/mm³ 以上であった。したがって、血小板数減少に関しては本治験で実施した減量基準を遵守することにより、その後の血小板数減少が抑制されたものと考えられる。また、血小板数は特に投与初期に大きく減少が認められたことから、本治験では投与 4 週までは週 1 回、その後は 4 週間に 1 回の頻度で臨床検査を実施したが、投与を中止した 1 例も含めて、減量あるいは中止後に安全性に問題のある急激な血小板数の低下が認められた症例はなく、減量ならびに中止の基準と併せて、規定の検査頻度が適正であったものと考えられる。

一方、本治験で認められた出血イベントは全て中等度以下であり、重篤なものは 1 例 (IFN/R 群、血胸) に認められた。

また、出血イベントについて背景因子との関連について検討した結果、低体重 (60kg 以下) 女性、投与前血小板数が中～低値の被験者で出血イベントの発現率が他の被験者層に比べてやや高い傾向がみられたが、有意な差ではなかった。

また、投与中の血小板数と出血イベントとの関連についても検討したが、出血イベント発現時の血小板数の多くは 10 万/mm³ 以上であり、血小板数減少の程度との関連も認められなかった。同様に、出血イベント発現例の多くは血小板減少による減量の処置は受けていなかった。

しかしながら、血小板数減少による重大な出血イベント発現のリスクを完全には否定できないことから、本治験で定めた検査頻度で血小板数を測定し、減量・中止基準に該当した場合は速やかにその処置を行うことが、重大な出血イベント発現のリスクを最小限に抑える上で重要であると考え。減量・中止基準及び検査間隔及び出血イベントについて検討した結果を踏まえ、添付文書 (案) 中の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「血球系の検査を投与前、投与 1、2、3、4 週目、以後 4 週間に 1 度実施すること」としている。

機構は、国内第 相試験において認められた出血イベントと血小板数の関連については申請者の回答に大きな問題はないものと考え、医療現場での適切な検査間隔については、他の血球系臨床検査値の動向も踏まえ検討する必要があるものと考え (「(5) 血球系臨床検査及び検査間隔について」参照)。

国内外の安全性の比較について

機構は、PEG/R 併用投与について、海外試験と国内試験における安全プロファイルに差が認められていないか説明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。

国内第 相試験と海外臨床試験 (C034*) で認められた有害事象について比較した結果、国内で海外より多く認められた有害事象は、発熱 (国内、海外それぞれ 97%、46%)、倦怠感 (95%、4%)、食欲不振 (84%、32%)、関節痛 (78%、34%)、筋肉痛 (73%、56%)、不眠症 (67%、40%)、掻痒感 (61%、29%)、発疹 (59%、24%)、悪心 (58%、43%)、腹痛 (47%、13%)、浮動性めまい (39%、21%)、動悸 (21%、2%) であった。一方、海外で国内より多く認められ

た有害事象は、疲労（海外、国内それぞれ 64%、11%）、悪寒（48%、32%）、易刺激性（35%、11%）、抑うつ症状（31%、18%）であった。これらの違いは国内外において有害事象調査方法に関する習慣上の違い、患者の病状の訴えかた及び試験実施方法（国内では最初の 2 週間は入院）の違いを反映していると考える。臨床検査値異常について国内で海外より多く認められたのは、ヘモグロビン減少（grade1（国内 41%、海外 26%）、grade2（17%、3%））及び好中球減少（grade2（32%、25%）、grade3（26%、18%））であった。これら血球系の減少については投与期間中の推移を慎重に観察し、減量・中止基準を遵守することによりコントロールすることが可能であり、臨床的に問題となる有害事象の発現率の増加には繋がっていないと考える。

機構は、血球系の減少が海外より国内において多く認められていることから、国内においては血球系有害事象の発現には海外以上に注意が必要であると考える。

海外における死亡例について

機構は、国内第 Ⅲ 相試験において死亡例は認められなかったものの、海外の市販後情報として多数の死亡例が報告されていることから、海外 PSUR において集積されている死亡例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。

死亡症例の検討にあたっては、2004 年 1 月 8 日までに米国 Schering-Plough 社において、SP worldwide drug safety database で集積された有害事象の基本語の 1 つ以上の転帰が死亡とされた全報告症例を検索した。その結果、368 例の単一死亡報告（unique reported deaths）が判明した。368 例のうち MedDRA に選択された基本語が付記されていた 124 例（151 件）の死亡の要約報告は、肝不全・肝腎症候群・肝腎不全 34 例、菌血症・敗血症・敗血症性ショック 29 例、脳血管虚血・卒中発作・脳溢血 24 例、心筋虚血・心筋梗塞 22 例、呼吸不全 16 例、間質性肺疾患 7 例、深部静脈血栓・肺塞栓 5 例、肺浸潤及び蜂窩炎・膿瘍各 4 例、汎血球減少症・再生不良性貧血 3 例、心筋症、糖尿病性ケトアシドーシス及び意識消失各 1 例であった。残り 244 例については、MedWatch の記述に準じて最も顕著な単一死因によって分類したところ 3 例以上に認められた死因は、死亡 81 例、自殺既遂 39 例、心臓障害（心停止、心不全、不整脈など）22 例、損傷（交通事故、溺死、銃創）16 例、疾患進行（肝硬変、肝細胞障害、昏睡）14 例、薬物毒性（薬物相互作用、過量投与）8 例、胃腸出血（腹膜出血）8 例、肺炎 6 例、肝臓悪性新生物及び腎障害（腎機能不全・急性糸球体腎炎・急性腎不全）5 例、多臓器不全 4 例、突然死 3 例であった。

さらに 2004 年 1 月 8 日以降 2004 年 5 月 19 日までの PSUR の情報として 34 例の死亡例が報告された。内訳は死亡 8 例、自殺 4 例、脳血管障害（頭蓋内出血 2 例、脳梗塞 1 例）、心臓障害（心停止 2 例、心筋梗塞 1 例）、交通事故、疾患進行、敗血症各 3 例、突然死 2 例、多臓器不全、細菌性腹膜炎、呼吸切迫症、気管支肺アスペルギルス症及びリンパ腫各 1 例であった。また、34 例中 9 例が免疫抑制剤を使用している患者であり、3 例の HIV 患者も含まれていた。

機構は、感染症、出血、脳循環系、心血管系、精神神経系（自殺）等が多数報告されていることから、国内においてこれらの事象の発現には十分な注意を払い検査や診察に対する注意喚起を行うことが必要と考える。また、肝移植後あるいは、HIV 患者に対し使用した場合に多くの死亡例が認められていることから、これらの症例に対しては特に十分な注意喚起を行うことが必要であると考える。

5) 安全性対策について

機構は、市販後における安全対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。

国内臨床試験では患者の適格性の確認、臨床検査の実施（最初の4週間は週1回、その後は4週間に1回）減量・中止基準に該当した場合の処置を厳密に実施したところ、高頻度に発現する血球系の臨床検査値異常（ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板減少）については、そのほとんどで減量によりその後の減少を抑制することができ、48週の治療完遂が可能であった。また中止に至った症例も含めて感染症や心血管系あるいは出血に関連する重大な有害事象も認められなかった。以上より、市販後においても各種資材を通じて慎重な対象患者の選定及び減量・中止基準を中心とする用法・用量に関連する使用上の注意が厳守されることの重要性を医療機関に十分に理解させ、減量・中止の要否を判断するための安全性のモニタリング及び血液検査が添付文書に従って確実に実施されるよう、機会あるごとに積極的な適正使用情報、安全対策の注意喚起を徹底していく予定である。具体的には、併用療法検討委員会での評価・検討、「PEG/R 併用療法 安全使用の手引き」等の配布による医療機関への適正使用情報の伝達、安全対策の注意喚起の徹底、患者への解説冊子による併用療法への理解と重篤な副作用発生の回避、重要な安全性情報の詳細情報の収集・評価と対応、市販後調査を講じる予定である。

機構は、上記の回答において、適切な臨床検査の実施については専門協議の意見を参考に判断したいと考える（「(5) 血球系臨床検査及び検査間隔について」参照）。また、多くの患者において両薬を減量する可能性が高く、注射部位も数箇所使用するという観点から、患者への解説冊子ではそれらについて具体的な情報提供が必要と考える。

減量・中止基準について

機構は、PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法の投与開始基準及び減量・中止基準の設定根拠及びその妥当性について説明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。

PEG 単独投与の海外臨床試験（C032*；ヘモグロビン、好中球数の減量・中止基準は定められていない）において、本薬 1.0 μ g/kg 以上の用量で IFN α -2b 300 万 IU に比べヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少の発現頻度が高く、特に好中球数では grade 3 以上の減少の頻度が高い結果であった。したがって、PEG/R 併用投与を安全に進めるための基準が必要と判断し、PEG/R 併用投与の海外第 相試験（C034*）では、ヘモグロビン、好中球数、血小板数について減量・中止基準を定めた。その結果、ほとんどの被験者で減量を行うことにより、血球系の減少はコントロールされ、リバビリンを併用しても PEG 単独投与試験に比し投与中止例が大きく増加することはなく、投与継続が可能であることが示されたことから、国内第

相試験においても同様の基準を設定した。この減量・中止基準に従って行われた国内第 相試験においても各血球系の検査値は減量等の処置の後に回復し、治療を継続することができた（5）

血球系、臨床検査及び検査間隔について）ことから、基準値の設定は妥当と考える。また、至適用量設定を目的とした市販後臨床試験の骨子（案）（6）市販後臨床試験の項参照）においてもこの減量・中止基準を用いる予定である。

機構は、国内第 相試験において減量等の処置を要した患者が約 7 割にも上ることから、本併用療法の有効性を考慮して現時点において申請用量での承認を可とする場合には、安全性を確保するためには最低限として、国内第 相試験で設定された減量・中止基準を医療現場において厳守することが必須であると考えた。また、市販後には治験対象となった患者以外の多様な病態の

患者にも使用される可能性があることを考慮すると、安全性情報の積極的かつ十分な集積を行い、問題点が把握された場合には減量・中止基準の見直しも含め速やかに臨床現場へフィードバックすることが必要であると考え。

血球系臨床検査及び検査間隔について

機構は、国内第 相臨床試験においてヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少等の血球系臨床検査値異常が高頻度に認められ治験薬の処置（減量・休薬・中止）を要していることから、処置の発現時期及び転帰について考察し、さらに、安全性確保のために設定した「投与開始後 4 週までは週 1 回、投与 4 週以降は 4 週間に 1 回」の検査間隔が適当であるか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。

国内第 相臨床試験において、血球減少に対する最も早い処置時期についてみると、減量等の処置が行われた患者のうち PEG/R 群ではヘモグロビン減少（82 例）について 4 週までに 29.3%（24 例） 8 週までに 48.8%（40 例） 24 週までに 81.7%（67 例）が、好中球数減少（74 例）について 4 週までに 56.8%（42 例） 8 週までに 64.9%（48 例） 24 週までに 87.8%（65 例）が、血小板数減少（36 例）について 4 週までに 66.7%（24 例） 8 週までに 72.2%（26 例） 24 週までに 83.3%（30 例）が減量等の処置をとられていた。また IFN/R 群ではヘモグロビン減少（82 例）について 4 週までに 24.4%（20 例） 8 週までに 36.6%（30 例） 24 週までに 79.3%（65 例）が、好中球数減少（75 例）について 4 週までに 80.0%（60 例） 8 週までに 85.3%（64 例） 24 週までに 97.3%（73 例）が、血小板数減少（34 例）について 4 週までに 91.2%（31 例） 8 週までに 97.1%（33 例） 24 週までに 100%（34 例）が減量等の処置をとられていた。

また、減量後の各血球系の grade 分類別推移についてみると、ヘモグロビンの分布は、減量後には回復傾向が認められ、その後投与継続中には再度 8.0 以上 9.5g/dL 未満の症例が徐々に増加するものの、投与終了後は速やかな回復傾向を示し、9.5 以上 11.0g/dL 未満の 1 例を除き全例で 11g/dL 以上まで回復していた。

好中球数の分布は、減量後には投与期間中に大部分で減量時の grade(500 以上 750/mm³ 未満) よりも回復し、投与終了後 12 週時点で 1,000/mm³ 以上に回復していた。血小板数の分布は、減量後には投与期間中に減量時の分布と比較してやや回復し、投与終了後は速やかな回復傾向を示し、7 万/mm³ 以上まで回復していた。

中止後の各血球系の推移は、ヘモグロビンは 8.5g/dL 未満、好中球数は 500/mm³ 未満、血小板数は 5 万/mm³ 未満で投与を中止することにより、いずれも投与中止後、回復傾向が認められた。

以上より「投与開始後 4 週までは週 1 回、投与 4 週以降は 4 週間に 1 回」の検査間隔において減量時期は把握可能であると考え。

機構は、最も早い減量等の処置の時期の分布についてそれぞれの血球系で確認したところ、ヘモグロビン減少では、PEG/R 群では投与 3 週後から発現し、8 週にピークが認められ、IFN/R 群では投与 2 週後から発現し、12~16 週にピークが認められている。また、好中球数及び血小板数については、PEG/R 群では、投与後 4 週目までに比較的高頻度に発現が見られるものの、治療期間全般にわたり発現しており、IFN/R 群では投与後 1、2 週目に高頻度に発現していることが確認された。PEG/R 群と IFN/R 群では若干発現時期の傾向が異なっていると考えられるが、両群とも投与後 8 週までの早期に減量等の処置が必要とされている症例が多く認められていた。また、減量後の各血球系の推移については、IFN/R 群よりも PEG/R 群の方が検査値の回復が遅い傾向

と正常値までの回復がみられない患者の割合が多い傾向が認められた。しかしながら、いずれの血球系検査値も、PEG/R 群及び IFN/R 群ともに投与終了後（中止も含む）にはほとんどの症例で速やかに回復していた。

以上を考慮すると、PEG/R 群と IFN/R 群では減量等の処置を要するヘモグロビン、好中球数、及び血小板数減少の発現時期が若干異なる傾向にあること、また減量後の回復にもやや遅れが認められることから、既存の IFN-2b にも増して血球数の推移には注意が必要と考えられ、減量後も十分な経過観察が必要と考える。また、国内第 Ⅲ 相試験の成績は、治験という安全性管理が十分なされている状況での成績であることから、市販後における安全性を確保するためには少なくとも、減量等の処置を多く必要とした投与開始後 8 週まではより注意深い観察が必要と考えるが、注意喚起の方策及び適切な検査間隔については、入院の必要性も含めて、専門協議の結果踏まえ判断したいと考えている。

減量の可能性が高いハイリスク群に対する検査間隔について

機構は、国内第 Ⅲ 相試験において約 7 割の患者が治験薬の減量等の処置を必要としたことから、治験薬の処置（減量、休薬、中止）を必要とするリスクの高い患者層について考察するよう申請者に求め、リスクの高い患者に対する適切な検査頻度等についても見解を示すよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

国内第 Ⅲ 相試験から治験薬の処置（減量、休薬、中止）の有無に影響を与えるリスク因子として性別、体重、年齢、投与前の好中球数、投与前の血小板数が同定された。

なお、治験薬の減量等の処置を必要とした患者について、背景因子により層別した結果に基づき、ハイリスク群は下表のとりの設定とした。

表 各リスク因子におけるハイリスク群

リスク因子	ハイリスク群	それ以外
投与前ヘモグロビン	14g/dL 未満	14g/dL 以上
投与前好中球数	2,000/mm ³ 未満	2,000/mm ³ 以上
投与前血小板数	12 万/mm ³ 未満	12 万/mm ³ 以上
性別	女性	男性
体重	60kg を超え 80kg 以下	40kg を超え 60kg 以下, 80kg を超え 100kg 以下
年齢	65 歳以上	65 歳未満

治験薬減量等の判断基準となるヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板減少について、各ハイリスク群とそれ以外についての比較を行った。

ヘモグロビン減少については、投与前ヘモグロビン、性別、年齢についてハイリスク群で減量又は中止率が高い傾向を示した。好中球数減少については、投与前好中球数、投与前ヘモグロビン、性別で減量又は中止率が高い傾向を示した。血小板減少については、いずれのリスク因子においてもハイリスク群で高い減量率を示した。また、全体に、ハイリスク群では投与 4 週以内に減量等の処置がとられる症例の割合が高く、減量後の検査値の推移についても回復がやや遅い傾向が認められた。また、中止症例が少ないため比較は困難であるが、中止後の回復についてはハイリスク群とそれ以外で特に差は認められなかった。

以上の結果を踏まえると、投与開始後、ヘモグロビン、好中球数、血小板の減少が認められるが、国内第 相試験で設定した投与中の検査間隔を実施することで、減量時期の把握が可能である。その時点で適切な減量を実施することにより、回復傾向を示していたことから、中止に至るような減少は最小限に抑えられたと考える。したがって、ハイリスク群においても検査間隔及び減量・中止基準を遵守することで、臨床検査値のさらなる悪化を防止できると考えている。

機構は、ハイリスク群においては投与開始後早期に減量等の処置を必要とすること、減量後の回復にもやや遅れが認められる傾向について確認した。しかし、リスク因子とされた体重については年齢、性別と交絡している可能性が否定できないこと、国内第 相試験において約 7 割の患者が減量等の処置を必要としたことから、特にハイリスク群に限ることではなく、本薬を使用する患者においては投与開始時から十分な注意が必要である旨を注意喚起する必要があると考える。注意喚起の方策及び必要と考えられる検査頻度等については専門委員の意見を参考に判断したいと考える。

6) 市販後臨床試験の骨子(案)について

機構は、本薬の用量検討のための市販後臨床試験の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。

genotype 1 かつ高ウイルス量で IFN 未治療の C 型慢性肝炎患者を対象とし、本薬とリバビリンの併用投与時における本薬 1.5 μ g/kg と 1.0 μ g/kg の 2 用量の有効性について、投与終了後 24 週時点での HCV-RNA 陰性化を指標として比較検討する。

減量・投与中止方法としては、減量・中止規定に該当した場合、第一段階として初回に規定した 2/3 の投与量を皮下投与し、第二段階として初回に規定した 1/3 の投与量を皮下投与の 2 段階の減量を行い、減量時の用量についても考察する。

機構は、投与開始時及び減量時の用量探索を目的とする市販後臨床試験について現時点で大きな問題はないものとする。また、申請者の計画している市販後臨床試験の結果から安全性及び用量に関する新たな知見が得られた場合には、早急に対応がとられるべきと考える。

7) 中間評価について

機構は、国内第 相試験において 4 回にも渉る「中間集計」が行われたことに対し、人為的な介入による試験結果への影響、想定外の問題やバイアスの生じる可能性に対し、どのような対策及び規定がなされていたかについて申請者に説明を求めたところ、以下の回答を得た。

本治験において、PEG/R 療法が C 型慢性肝炎に対して有効な治療法であることが確認できれば、できる限り早期に臨床の場に提供することを考慮して、治験実施計画書に、2 回目までの中間集計ポイントを定め、さらに治験開始後に 2 回の中間集計ポイントを追加計画し、実施した。また、中間集計実施に際して、バイアスが生じる可能性等について以下の対策、規定を設定した。

- ・ 中間集計はいずれも全症例の登録・無作為化が終了し、全症例の治験薬投与が開始された時点以降に実施する。
- ・ 1~3 回目については、症例取り扱いを考慮せずに、予め定めた集計項目のうち客観的な指標のみを集計し、かつ第 3 者機関で測定したウイルス学的効果のみの粗集計とする。
- ・ 4 回目における症例取り扱いについては規定した基準に準じて症例の採否を決定し、規定のなき事項については、医学統計アドバイザー、医学専門家等の監修のもとで採否を決定する

ことにより、選択バイアス等が生じる可能性に対する対策を講じ、データの中立性を保つ。

さらに、中間集計に関する方針は有効性の集計で何らかの有用な結果が得られた場合に、有害事象及び副作用の集計を実施することとしていた。安全性情報の治験中途の集計・情報開示によるバイアス混入を避ける目的で、その実施は最小限度に留めることとし、1～3回目の中間集計時点においては、PEG/R 群の有効性が IFN/R 群に比較して優れているという明らかな成績でなかったため、安全性に関する集計は実施しなかった。4回目については投与終了後12週時点のウイルス学的効果を検証することにより、投与終了後24週時点のSVR率を高精度に予測することが可能と考えられたため、有効性及び安全性についての集計・解析を実施した。

また、4回実施した中間集計成績に関しては、有効性及び安全性の中間集計成績については、治験調整医師を除く治験責任医師に開示しないことにより、バイアスの混入を極力さけるようにし、治験調整医師への中間集計結果の開示は第3回中間集計結果のみとした。

機構は、本試験の有効性の主要評価項目が投与終了24週後のウイルス学的効果であり、計画時から最終まで変更されなかったこと、主要評価項目以外については全て副解析とされていることから、主要評価項目に関する多重性の影響は少ないとする申請者の見解については大きな問題はないものとする。また、安全性については、3回目までは評価されていないこと、さらに4回実施された「中間集計」に係る記録、社内議事録等を確認した上で、「中間集計」が本試験結果に与える影響は少ないことを確認した。

しかし、特に第4回目の「中間集計」については事前に治験実施計画書に規定せず実施していたこと、非盲検下での中間評価（解析、集計を含む）は通常、被験者の有益性等を考慮して試験の早期中止の是非や症例数の再見積りの検討を目的として行われるのに対し、第1～3回目については安全性の評価が実施されておらず、また症例の再設定も予定されていなかったことを考慮すると、これらの中間集計は申請者の回答のとおり、試験実施に関する重大な事項を検討するために必要とされて実施されたものではなく、中間集計で得られる試験途中の結果によっては試験の完了及び最終的な試験結果の解析を待たずに早期に承認申請を行うことを意図したものである。機構は、不用意に介入することで試験結果に影響を与える可能性があり試験結果全体の信頼性が損なわれるおそれがあることを申請者に対し忠告し、「中間評価」のあり方について十分に考慮し、今後の臨床試験については十分注意するように注意を促した。

・承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、被験薬の一部紛失等が判明したが、今後モニタリングの徹底を図り再発防止に努める旨回答されたこと、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼす事項は認められなかったことから、機構は提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

GCP 実地調査が行われた結果、治験実施計画書からの逸脱、原資料と症例報告書との不整合及びモニタリング体制の不備が認められたが、逸脱に関しては倫理面及び安全性からみて重大な逸脱ではないこと、今後モニタリング体制の徹底を図ることとされ、機構は提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

・総合評価

以上の審査の結果、PEG/R 48 週間併用療法は、有効性において対照群である IFN/R 48 週間併用療法に対する非劣性が示され、また、既存の IFN/R 24 週間併用療法より明らかに高い SVR 率 (47.6%) が認められた。また、安全性については、発現する有害事象とその頻度及び程度に IFN/R と大きな差は認められなかったが、治験薬の減量を要する血球系有害事象の発現時期及び減量後の回復に関しては若干の差異が認められた。PEG/R 群では投与期間中に約 7 割の被験者で治験薬の減量、休薬または中止を必要としたなど、用量に関しては過量である懸念があり、更なる検討が必要であると考えているが、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ていることから、C 型慢性肝炎の難治症例に対する有用な治療薬のひとつとして医療現場への本薬の早期提供が望まれるのであれば、機構は、承認を可とする場合には安全性に充分配慮した検査間隔と減量・中止規定の整備及び臨床現場に対する十分な注意喚起を行うことが必須であると考えている。

審査報告(2)

平成 16 年 8 月 10 日作成

・申請品目

[販売名]	ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL 用、同 100 μ g/0.5mL 用、同 150 μ g/0.5mL 用
[一般名]	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認申請)
[申請者]	シェリング・プラウ株式会社
[特記事項]	優先審査
[販売名]	レベトールカプセル 200mg
[一般名]	リバビリン
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[申請者]	シェリング・プラウ株式会社
[特記事項]	優先審査
[販売名]	イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000
[一般名]	インターフェロン アルファ - 2b (遺伝子組換え)
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[申請者]	シェリング・プラウ株式会社
[特記事項]	優先審査

・審査内容

機構は審査報告(1)をもとに専門に係る委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験に関する資料

1) 代謝物について

機構は、代謝物が IFN α -2b の薬理作用に影響を及ぼす可能性がないか説明を求めた。

申請者は、2名の外国人癌患者に本薬(7.5 μ g/kg)を週1回反復皮下投与した時の投与1週目及び投与4又は5週目の血清中代謝物について検討した試験から、本薬の生体内での生物活性の発現には未変化体である PEG-IFN α -2b の寄与のみならず、遊離した IFN α -2b 様分子及びその他の PEG-IFN α -2b 由来生成物の関与もあると考えられる(審査報告(1)の臨床薬理の項参照)。しかしながら、本試験は少数例で実施されたものであり、被験者及び測定時期により変動が大きいことから、定量的に評価することは困難であると説明した。

機構は回答を了承した。

2) 安全性薬理試験について

機構は、呼吸器系に対する本剤の影響について臨床データから考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

PEG-IFN α -2b あるいは IFN α -2b にリバビリンを併用した場合、呼吸器系有害事象の発現率が増加することが知られている。PEG-IFN α -2b (0.5, 1.0, 1.5 μ g、週 1 回 48 週間) 単独投与による海外第 Ⅲ 相試験において、315、297 及び 304 例中 5%以上発現した呼吸器系における有害事象は咳 (7~8%)、呼吸困難 (4~6%)、咽頭炎 (7~12%)、副鼻腔炎 (7~10%)、上気道感染 (2~5%) であり、対照群である IFN α -2b の 300 万 IU と比べて大きな違いは認められなかった。

国内臨床試験 (C033*) において、PEG/R 群における有害事象の種類及び発現率は IFN/R 群とほぼ同程度であった。重篤な呼吸器系有害事象は、PEG/R 群及び IFN/R 群でそれぞれ 1 例に間質性肺疾患及び胸水が認められたが、いずれも軽快、消失していたことから、慎重な観察のもとでは重篤な呼吸器系有害事象の発現の可能性は高くはないと考える。

機構は回答を了承した。

2. 臨床に関する資料

(1) 臨床薬理試験に関する資料

1) 本薬の薬物代謝系に及ぼす影響について (追加参考資料)

外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした本薬 1.5 μ g/kg の 1 週間に 1 回 4 週間反復皮下投与による薬物代謝酵素系への影響に関する試験成績が追加参考資料 (試験番号 C028*) として提出された。本薬を反復皮下投与し、各種薬物代謝酵素の基質となる薬物 (プローブ) を用いて検討を行ったとき、CYP2C8/9 を介したトルブタミドの代謝及び CYP2D6 を介したデキストロメトルファン¹⁾の代謝がそれぞれ約 28%及び約 67%促進された。

以上のことから申請者は、本薬とトルブタミド及びデキストロメトルファンとの薬物相互作用についての注意喚起を添付文書へ追加記載すると説明しており、機構はこれを妥当なものと判断した。

(2) 有効性及び安全性試験成績について

1) 提出された資料に基づく承認の可否について

機構は、PEG/R 群では投与期間中に約 7 割の被験者で治験薬の減量・休薬又は中止を必要としたなど用量に関しては過量である懸念があり、更なる検討が必要であると考え、安全性を十分に考慮した検査間隔を設定し、治験時に用いられた減量・中止基準が市販後にも確実に実施されることを必須条件とした上で承認は可能とする判断について、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、用量に関して最適とは言えず承認後にも更なる検討が必要であること、減量基準に従えば多くの患者で 48 週間の投与が可能であったため、十分量の投与という意味では申請用量は妥当であるが、減量を要する可能性が高い患者等では低い用量で投与を開始することも選択肢として存在することが望まれることなどの意見が出された。また申請用量における安全性について、既存の IFN/R 療法の臨床経験から、PEG/R 療法についても特に高齢者における安全性が懸念されることから十分な注意喚起が必要であること、またリバビリンの投与量に関する体重区切りの見直しも考慮すべきであることについての意見が出された。上記問題点は指摘されたが、適切な検査間隔、減量基準を遵守し安全対策が十分に取られることを前提とするならば、現在ま

でのデータで承認は可能との機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は申請者に対し、本薬及びリバビリンの用法・用量の記載、市販後の安全対策、既に提案されている用量検討試験の具体的な実施予定を確認するとともに、リバビリンに対する安全性と体重との関係を更に詳細に検討するよう求めた。

2) 用法及び用量について

専門協議の議論を踏まえ機構は、医療現場において減量を必要とする患者が多数に上る可能性があることから、本薬及びリバビリンの用法・用量として患者の状態により減量または中止する旨を記載し、注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及びリバビリンの用法・用量に「本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。」と付記すると回答したので、これを了承した。

3) 市販後の安全確保対策について

検査の頻度及び間隔について

機構は、PEG/R 群と IFN/R 群では減量等の処置を要するヘモグロビン、好中球数及び血小板数減少の発現時期が若干異なる傾向にあること、減量後の回復にもやや遅れが認められることから、既存の IFN -2b にも増して血球数の推移には注意が必要であり、減量後も十分な経過観察が必要と考えた。この機構の判断は専門委員より支持された。専門協議における議論を踏まえ機構は、以下の点について検討するよう申請者に求めた。

- 血球系検査の実施について、「投与開始後 4 週目までは週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回」とされているが、国内第 相試験において PEG/R 群の減量・中止が実施された時期を踏まえ、8 週目まで週 1 回の検査を行う必要がないか。
- 投与前血球数の低い患者等のハイリスク患者については、投与開始後 2 週間は原則入院管理のもと、投与する必要がないか。

申請者は以下のように回答した。

➤ 血液検査の頻度について

国内第 相試験において、PEG/R 群における減量時期については、好中球数減少が 4 週以内、血小板数減少が 2 週以内で多く認められ、ヘモグロビン減少は 8 週時にも減量された被験者が多くみられた。投与中止時期については、ヘモグロビン減少は 4 週以内であったが、好中球数減少では 1 週、2 週に加え 8 週時にも投与中止が行われていた。以上のように、投与 8 週時においても減量及び中止が行われていることから、検査間隔を「投与開始 8 週間は毎週、以後は 4 週間に 1 度」とする。

➤ 投与前血球数の低い患者等のハイリスク患者について

早期に減量を要することが予想される群（ハイリスク群）については、投与開始から 2 週間は原則入院させることとし、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起する。

機構は以上の回答を了承した。

医療機関及び患者に対する情報提供及び注意喚起について

市販後における安全対策について、申請者は、国内臨床試験と同様に、市販後においても各種

資材を通じて慎重な対象患者の選定及び減量・中止基準を中心とする用法・用量に関連する使用上の注意が厳守されることの重要性を医療機関に十分に理解させ、減量・中止の要否を判断するための安全性のモニタリング及び血液検査が添付文書に従って確実に実施されるよう、機会あるごとに積極的な適正使用情報、安全対策の注意喚起を徹底していくとし、具体的な方策として、

併用療法検討委員会での評価・検討、「PEG/R 併用療法 安全使用の手引き」等の配布による医療機関への適正使用情報の伝達、安全対策の注意喚起の徹底、患者への解説冊子による併用療法への理解と重篤な副作用発生の回避、重要な安全性情報の詳細情報の収集・評価と対応、市販後調査を講じる予定と説明している。

機構は、PEG/R 療法では多くの患者において両薬を減量する可能性が高く、注射部位も数カ所を順番に使用するという観点から、「患者診療手帳」などを配布することにより投与中の経過を管理するべきと考え、専門委員の意見を求めたところ、機構の判断は専門委員より支持された。この専門協議の議論を踏まえ機構は、安全対策について具体的な資材の案も含めて説明するよう求めた。

申請者は、医療機関向けとして用法・用量及び減量・中止基準の遵守、血液検査の実施の遵守を徹底するために、既に IFN- α 2b・リバビリン併用療法で使用している「安全使用の手引き」を参考に、本薬及びリバビリンの投与量、投与期間、減量中止基準、血液検査等に関する説明、投与量設定の重要性や減量・中止基準遵守の重要性、発現する可能性のある副作用等について記載した冊子を作成して注意喚起を徹底すると説明した。また、患者本人に対する安全性確保のための説明資材については、同様に IFN- α 2b・リバビリン併用療法で使用している患者用冊子を参考とした冊子の骨子（案）及び患者用治療日誌骨子（案）を提示し、安全性確保のために両資材を患者向けに配布すると説明した。患者用冊子（案）では、PEG/R 併用療法に関する薬剤や製剤の説明と服薬指導、併用療法の効果、治療スケジュール（標準的な治療スケジュール、血液検査の必要性と時期、ハイリスク患者の入院の必要性、体重あたりの投与量）、検査項目等について、リバビリン服用中や服用後の避妊について、副作用、検査値異常、日常生活上の注意等について記載されており、患者用治療日誌（案）では、併用療法開始にあたっての注意事項、副作用、日記記入項目（治療開始年月日、本薬投与量、リバビリン投与量、体重、肝機能（ALT）、ウイルスタイプ及び量、Hb 値、白血球数、血小板数、医師への連絡事項）等について記載又は記載欄が用意されている。

4) 本薬の用量検討を目的とした市販後臨床試験について

専門協議において、承認後にも更に用量の検討が必要であること、特に減量を要する可能性が高い患者等では低い用量で投与開始することも選択肢として存在することが望まれるなどの意見が出されたことを踏まえ、機構は、低用量での安全性及び有効性並びに減量時の用量設定の妥当性を検討するとして既に申請者より提示されていた市販後臨床試験に関し、実施開始時期及び期間も含め具体的な実施計画（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、試験の概略について、genotype 1 かつ高ウイルス量で IFN 未治療の C 型慢性肝炎患者を対象とし、本薬とリバビリンの併用投与時における本薬 1.5 μ g/kg と 1.0 μ g/kg の有効性について、48 週間皮下投与時の SVR 率を指標とした多施設協同二重盲検並行群間比較試験を実施すると説明し、試験期間は 2005 年 月より 年 力月を予定していると回答した。機構は回答を妥当と判断した。

5) リバピリンの用量検討について

専門協議において、体重 60kg 付近に患者人口のピークがある本邦では、60kg を境にリバピリンの用量を変更することは必ずしも適切ではないと考えられることから、用量区切りの妥当性について、用量切り替え付近の体重の患者における安全性を踏まえて再度検討する必要があるのではないか、との意見が出された。これを踏まえて機構は、申請者に対し、前回 IFN/R 承認時の IFN/R 群の臨床試験成績、IFN/R の市販後調査成績及び本申請における PEG/R 群及び IFN/R 群の臨床試験成績に基づいて体重群ごとの安全性について考察し、日本人におけるリバピリンの用量区切りの適切性についての検討を考慮するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

リバピリンの各用量区分について、安全性を体重 5kg 刻みで比較したところ、同じ用量区分内では低体重層すなわち、600mg (体重 60kg 以下) における体重 40kg 超 45kg 以下、800mg (体重 80kg 以下) における体重 60kg 超 65kg 以下では高度な副作用発現率及び減量率等の安全性に関する各項目で他の高体重層に比して高い発現頻度を示す傾向が認められた。体重あたりリバピリン投与量別の安全性の結果からは、13mg/kg 以上で Grade 2 以上のヘモグロビン減少の発現頻度が高い傾向が認められたことから、他の体重層に比してリバピリン投与量が高い傾向にあるこれらの体重層においても、体重あたりのリバピリン投与量を概ね 13mg/kg 以下にコントロールすることにより他の患者層と同程度の安全性が得られるものとする。特に 45kg 以下の低体重の症例数は PEG/R 48 週投与で 3 例、IFN/R 48 週投与で 8 例、市販後データで 8 例と少なくとも十分な検討は困難であったことから、市販後臨床試験として上記の体重層においてリバピリンの用量を変更したときの安全性の確認を主目的とした PEG/R 併用試験を実施する。すなわち、リバピリンの用量として体重 45kg 以下では 400mg、45kg 超 65kg 以下では 600mg、65kg 超 80kg 以下では 800mg、80kg 超では 1,000mg と変更することの妥当性について検討するため、体重 40kg 超～80kg 以下の患者を対象とした上記用量による試験を実施し、本承認申請における国内第 Ⅲ 相臨床試験成績と安全性を比較する。

機構は、リバピリンの体重あたり用量が多いほど高度な副作用発現率及び減量率等の発現率が高くなる傾向が認められたことから、安全性を考慮してリバピリンの用量区切りを再度検討するとして申請者の回答を妥当なものとして判断した。機構は申請者に対し、上記情報を医療現場にも提供するとともに試験終了後には速やかに試験成績を提出するよう求め、申請者より対応するとの回答を得た。

6) 安全性について

高齢者における安全性について

専門委員より、特に高齢者に対する安全性が危惧されとの意見が出されたこと、また国内第 Ⅲ 相試験では 65 歳以上の高齢者は 17 例のみであったものの、市販後では高齢者に対する投与が多くなると予想されることから、機構は高齢者における安全性について 60 歳以上も含めた特別調査の実施について検討を求めた。

申請者は、特別調査において 60 歳以上の患者の登録割合をあらかじめ設定し、非高齢者との安全性を比較検討すると回答した。安全性の評価項目としては、血球系の有害事象の発現状況、薬剤の減量・中止の要因について把握し、安全性及び有効性の観点から減量・中止基準の妥当性について検討するとされた。

機構は、現時点において提出された特別調査の骨子については妥当なものと判断した。

甲状腺機能異常について

専門協議の議論を踏まえ、機構は、臨床試験では甲状腺機能異常が認められたものの非臨床毒性試験では毒性所見が認められなかったことについて考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

一般的に IFN 治療では甲状腺機能異常が比較的高い発現頻度で見られることが知られており、臨床症状の出現時期は 2～12 カ月での発症が多いと報告されている。国内第 Ⅲ 相試験でも甲状腺機能異常に関連する有害事象がみられ、その発現率は PEG/R 群、IFN/R 群の両群とも投与期間中ほぼ同一の割合で増加した。

一方、非臨床毒性試験として、PEG-IFN α -2b のレスポナーであるカニクイザルを用いて、PEG-IFN α -2b の 1 カ月間反復投与試験及び PEG-IFN α -2b とリバビリン併用による 1 カ月間反復併用投与試験を実施し、甲状腺への影響を、剖検、器官重量及び病理組織学的検査によって評価したところ、いずれの試験においても甲状腺への影響は認められなかった。

ヒトでは甲状腺機能異常がみられたにもかかわらず、PEG-IFN α -2b のレスポナーであるカニクイザルでは甲状腺への影響が認められなかった理由は明らかではないが、PEG-IFN α -2b の作用期間との関連性が考えられる。すなわち、ヒトでは投与期間に相関して甲状腺機能異常の発生頻度が増加し、治療期間が延長するほど発現累計が高くなったが、カニクイザルでは、PEG-IFN α -2b が異種タンパクであるため投与 2 週目以降は中和抗体が産生され、PEG-IFN α -2b の生物活性が早期に減弱した結果、甲状腺機能異常が発現するに至らなかったと考えられる。また、ヒトにおける甲状腺機能異常は、免疫系を介して発症する場合があると考えられている。免疫系を介する作用は免疫系の異なる動物では再現されにくいことから、これもカニクイザルで甲状腺への影響が認められなかったことに関連していると考えられる。

機構は、ストレス等による免疫系を介する作用については、動物で明確にすることは困難であり、動物による検討には限界があると考ええる。さらに、ヒトへの IFN 投与による甲状腺機能異常出現の機序については明らかではないこと、また甲状腺機能亢進及び低下の両方が認められており、必ずしも一方向に影響を及ぼしてはいないことから、機構は申請者の回答を概ね妥当なものと判断した。しかしながら、その機能異常の機序が明らかにはなっていないことから、注意喚起は必要であり、添付文書(案)において、慎重投与の項に「甲状腺機能異常のある患者あるいは過去に異常を来した患者には甲状腺機能異常が悪化するおそれがある」旨が記載されていることを確認し、回答を了承した。

有害事象に対する注意喚起について

専門協議において、PEG/R 併用療法に関し海外で死亡例が多数報告されていること、第 Ⅲ 相臨床試験でのリンパ腫の発症など予期せぬ有害事象が認められていることから、通常の IFN での安全性と比較してどういう点に注意すべきか等を添付文書等において解りやすく記載すべきであるとの意見が出された。機構は申請者にこれらの安全性に関する情報提供を検討するよう求めた。申請者は、本薬添付文書の重要な基本的注意に、本薬が持続的な体内動態を示すことに関する注意喚起を記載するとともに、海外での死亡例等については、医療機関向けの解説文書に記載して注意を喚起すると回答した。機構は回答を妥当と判断した。なお、審査報告(1)にも記載した悪性

リンパ腫の症例（被験者番号：PKah*）について（p.37）、その後の経過を申請者に確認したところ、悪性リンパ腫に対する計4回の化学療法実施後、軽快が確認されたことが報告された。

7) 市販後調査について

機構は、市販後調査計画案の骨子を提出するよう求めたところ、申請者は、市販後調査計画案の骨子を提示して説明した。

市販後臨床試験として、前述の PEG/R 併用療法における PEG-IFN 用量検討試験及びリバビリンの用量区切り検討試験を実施する。それに加えて特別調査として、C 型慢性肝炎患者に対する本薬とリバビリンの併用療法における安全性及び有効性について、(1) 高齢者（60 歳以上を含む）の安全性について非高齢者との比較、(2) 血球系の有害事象の発現状況（発現頻度、発現時期、転帰等）(3) 本薬の減量・中止基準の妥当性について検討する。

機構は、市販後調査により得られた本薬の有効性及び安全性に係る情報について医療現場へ速やかな情報提供を行うよう申請者に求め、申請者が提出した市販後調査実施計画の骨子は妥当なものと判断した。

8) 中間評価について

専門協議においても、国内第 相試験で解析計画にない中間集計が行われたことに対して、試験の質、データの信憑性が大きく損なわれているとの意見が出された。機構は、今回の臨床試験成績について、各中間集計前後での患者背景、有効性についても詳細に確認した結果を踏まえ、データの信憑性が損なわれている可能性は否定できないが、有効性については客観的な指標を用いていることから、大きな問題となるまでの影響は与えていないと考える。しかしながら、解析計画にない中間集計を行うといった、完了及び最終的な試験結果の解析を待たずに早期に承認申請を行うことを意図したためだけの「中間評価」を行ったような試験については、今後は評価しかねると考え、今後の臨床試験については十分注意するよう申請者に伝えたところ、本試験においては、中間集計の実施によりバイアスが混入する可能性を排除するための十分な方策が講じられたとは言えないことから、今後は独立モニタリング委員会の設置等、バイアスの混入を排除すべく適切な方策を講じることとすると説明された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、提出された申請内容について、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。

なお、PEG-IFN -2b は新有効成分含有医薬品であり、再審査期間は6年が適当であると考えられる。また、生物由来製品に該当せず、原薬は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断した。リバビリンの再審査期間は PEG/R 併用療法について6年とすることが適当であると判断した。

〔販売名〕	ペグイントロン皮下注用 50µg/0.5mL 用、同 100µg/0.5mL 用、同 150µg/0.5mL 用
【効能・効果】	リバビリンとの併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

セログループ 1(ジェノタイプ (1a)または (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者

【用法・用量】

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 1.5μg/kg を週 1 回皮下投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

【承認条件】

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験 (比較試験) を実施し、結果を速やかに報告すること。

[販 売 名]

レベトールカプセル 200mg

【効能・効果】

1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

・ セログループ 1(ジェノタイプ (1a)または (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者

【用法・用量】

インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

			リバビリンの投与量		
			1日の投与量	朝食後	夕食後
セログループ 1(ジェノタイプ (1a)又は (1b))で血中 HCV RNA 量が高値の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
		80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg
上記以外の患者	体重	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg を超える	800mg	400mg	400mg

【承認条件】

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

【販売名】

イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000

【効能・効果】

- ・ 次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 1. 本剤単独の場合
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値ではない患者
 2. リバビリンとの併用の場合
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- ・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- ・ 腎癌
- ・ 慢性骨髄性白血病
- ・ 多発性骨髄腫

【用法・用量】

・ C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 600 万～1,000 万国際単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。

・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 週目 1 日 1 回 600 万～1,000 万国際単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万国際単位を筋肉内に投与する。

ただし、投与開始日は 1 日 1 回 300 万国際単位又は 600 万国際単位を投与する。

・ 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 300 万～1,000 万国際単位を筋肉内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

インターフェロン アルファ - 2b(遺伝子組換え)の投与に際しては、1 バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1mL に溶解して用いる。