

衛研発 第 3490 号

平成 13 年 9 月 18 日

厚生労働省医薬局長

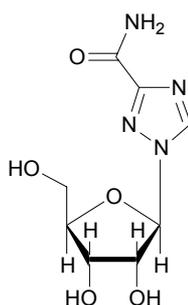
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販売名] 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 13 年 4 月 27 日  
[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造式]



分子量： 244.20

構造式：  $C_8H_{12}N_4O_5$

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

[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 13 年 4 月 27 日  
[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品  
[化学構造式]

分子量： 19,268.91

構造式：  $C_{860}H_{1353}N_{229}O_{255}S_9$

化学名：

(日本名) 別紙参照

(英 名) 別紙参照

[特記事項] 優先審査  
[審査担当部] 審査第一部

(別紙1)

1  
システイニルーアスパルチルーロイシループロリルーグルタミニルートレオニルー  
10  
ヒスチジルーセリルーロイシルーグリシルーセリルーアルギニルーアルギニルートレオニルーロイシルー  
20  
メチオニルーロイシルーロイシルーアラニルーグルタミニルーメチオニルーアルギニルー  
アルギニルーイソロイシルーセリルーロイシルーフェニルアラニルーセリルーシステイニルー  
30  
ロイシルーリシルーアスパルチルーアルギニルーヒスチジルーアスパルチルー  
フェニルアラニルーグリシルーフェニルアラニループロリルーグルタミニルーグルタミルー  
40  
グルタミルーフェニルアラニルーグリシルーアスパラギニルーグルタミニルー  
フェニルアラニルーグルタミニルーリシルーアラニルーグルタミルートレオニルー  
50  
イソロイシループロリルーバリルーロイシルーヒスチジルーグルタミルーメチオニルー  
60  
イソロイシルーグルタミニルーグルタミニルーイソロイシルーフェニルアラニルー  
アスパラギニルーロイシルーフェニルアラニルーセリルートレオニルーリシルー  
70  
アスパルチルーセリルーセリルーアラニルーアラニルートリプトフィルーアスパルチルー  
グルタミルートレオニルーロイシルーロイシルーアスパルチルーリシルーフェニルアラニルー  
80  
チロシルートレオニルーグルタミルーロイシルーチロシルーグルタミニルーグルタミニルー  
90  
ロイシルーアスパラギニルーアスパルチルーロイシルーグルタミルーアラニルー  
システイニルーバリルーイソロイシルーグルタミニルーグリシルーバリルーグリシルー  
100  
バリルートレオニルーグルタミルートレオニループロリルーロイシルーメチオニルー  
110  
リシルーグルタミルーアスパルチルーセリルーイソロイシルーロイシルーアラニルー  
バリルーアルギニルーリシルーチロシルーフェニルアラニルーグルタミニルーアルギニルー  
120  
イソロイシルートレオニルーロイシルーチロシルーロイシルーリシルーグルタミルー  
130  
リシルーリシルーチロシルーセリループロリルーシステイニルーアラニルートリプトフィルー  
140  
グルタミルーバリルーバリルーアルギニルーアラニルーグルタミルーイソロイシルー  
メチオニルーアルギニルーセリルーフェニルアラニルーセリルーロイシルーセリルー  
150  
トレオニルーアスパラギニルーロイシルーグルタミニルーグルタミルーセリルーロイシルー  
160  
アルギニルーセリルーリシルーグルタミン酸  
165

(別紙2)

1  
cysteiny l - a s p a r t y l - l e u c y l - p r o l y l - g l u t a m i n y l - t h r e o n y l -  
histidyl - seryl - leucyl - glycy l -<sup>10</sup> seryl - arginyl - arginyl - threonyl - leucyl -  
methionyl - leucyl - leucyl - alanyl -<sup>20</sup> glutaminy l - methionyl - arginyl -  
arginyl - isoleucyl - seryl - leucyl - phenylalanyl - seryl - cysteiny l -  
leucyl - lysyl - a s p a r t y l - a r g i n y l - h i s t i d y l - a s p a r t y l -  
phenylalanyl - glycy l - phenylalanyl - prolyl -<sup>40</sup> glutaminy l - glutamyl -  
glutamyl - phenylalanyl - glycy l - asparaginy l - glutaminy l -  
phenylalanyl - glutaminy l - lysyl -<sup>50</sup> alanyl - glutamyl - threonyl -  
isoleucyl - prolyl - valyl - leucyl - histidyl - glutamyl - methionyl -  
isoleucyl -<sup>60</sup> glutaminy l - glutaminy l - isoleucyl - phenylalanyl -  
asparaginy l - leucyl - phenylalanyl - seryl - threonyl -<sup>70</sup> lysyl -  
aspartyl - seryl - seryl - alanyl - alanyl - tryptophyl - aspartyl -  
glutamyl - threonyl -<sup>80</sup> leucyl - leucyl - aspartyl - lysyl - phenylalanyl -  
tyrosyl - threonyl - glutamyl - leucyl - tyrosyl -<sup>90</sup> glutaminy l - glutaminy l -  
leucyl - asparaginy l - aspartyl - leucyl - glutamyl - alanyl -  
cysteiny l - valyl -<sup>100</sup> isoleucyl - glutaminy l - glycy l - valyl - glycy l -  
valyl - threonyl - glutamyl - threonyl - prolyl -<sup>110</sup> leucyl - methionyl -  
lysyl - glutamyl - aspartyl - seryl - isoleucyl - leucyl - alanyl -  
valyl -<sup>120</sup> arginyl - lysyl - tyrosyl - phenylalanyl - glutaminy l - arginyl -  
isoleucyl - threonyl - leucyl - tyrosyl -<sup>130</sup> leucyl - lysyl - glutamyl -  
lysyl - lysyl - tyrosyl - seryl - prolyl - cysteiny l - alanyl -<sup>140</sup> tryptophyl -  
glutamyl - valyl - valyl - arginyl - alanyl - glutamyl - isoleucyl -  
methionyl - arginyl -<sup>150</sup> seryl - phenylalanyl - seryl - leucyl - seryl -  
threonyl - asparaginy l - leucyl - glutaminy l - glutamyl -<sup>160</sup> seryl - leucyl -  
arginyl - seryl - lysyl -<sup>165</sup> glutamic acid

## 審査結果

平成 13 年 9 月 18 日作成

[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 13 年 4 月 27 日

[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 13 年 4 月 27 日

### [審査結果]

#### <有効性>

本併用療法は、C 型慢性肝炎患者のうちインターフェロン療法が無効又は治療後再燃した患者を対象とする併用効果検討試験において、インターフェロンアルファ-2b 単独療法に比して有意に高い有効率を示し、また難治例とされる『genotype 1b かつ高ウイルス量』の患者を対象とする、併用におけるインターフェロンアルファ-2b 用法・用量検討試験において、インターフェロンアルファ-2b の用量に関わらず、いずれもインターフェロンアルファ-2b 単独療法に比して有意に高い有効率を示した。

#### <安全性>

本併用療法では、インターフェロンアルファ-2b 単独療法で認められている発熱等の副作用に加え、リバビリンの毒性に起因するヘモグロビン減少 (63.1%) 及び赤血球減少 (51.3%) が高頻度に発生したほか、白血球減少、呼吸器系障害、そう痒及び発疹が単独療法に比し高頻度に認められた。本薬は非臨床試験において催奇形性、精巢・精子の形態変化が認められ、精液移行性が否定できない。これらの副作用については添付文書の【警告】欄に記載するなど、必要な注意喚起がなされている。

#### <総合評価>

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

## レベトールカプセル 200mg

### 【効能・効果】

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

### 【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、リバビリンとして 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 万国単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。

### 【承認条件】

セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言い切れないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施して、セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

## イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000

### 【効能・効果】

- ・ C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- ・ 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上で行う。

#### 1) 本剤単独投与の場合（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）<sup>注1)</sup>

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<sup>注2)</sup>1 日 1 回 600 万～1,000 万国単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。

#### 2) リバビリンとの併用投与の場合<sup>注1)</sup>

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。<sup>注1)</sup>

- ・ 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<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>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。

注1) 新効能の追加に伴う用法・用量の追加

注2) 既存の効能に対する記載の整備

#### 【承認条件】

- ・ リバビリンとの併用投与における C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善  
セロタイプ (ジェノタイプ) 別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言い切れないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施して、セロタイプ (ジェノタイプ) 別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

平成 13 年 8 月 10 日

## 審査報告 (1)

### 1. 申請品目

[販売名]	レベトールカプセル 200mg
[一般名]	リバビリル
[申請者]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 4 月 27 日
[剤型・含量]	1 カプセル中リバビリルとして 200mg を含有する経口剤
[申請時効能・効果]	インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 製剤との併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
[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) 製剤と併用すること。 通常、成人には、リバビリルとして 1 日 600mg～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 を超える場合は 1 日 800mg、また体重 60kg 以下の場合は 1 日 600mg とする。 インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 製剤は、1 日 1 回 600 万～1,000 万国単位週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。
[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 13 年 4 月 27 日
[剤型・含量]	1 バイアル中インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) として 300 万、600 万及び 1000 万国単位を含有する筋肉内注射剤
[申請時効能・効果]	腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、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、 <u>リバビリルとの併用又は本剤単独投与による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>リバビリルとの併用又は本剤単独投与による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> 使用にあたっては、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、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、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。

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。

[特記事項]

優先審査

## 2. 提出された資料及び審査の概略

### イ. 起原又は発見の経緯及び海外における使用状況等

我が国において C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染者 (キャリア) は 100 万人から 200 万人存在すると推定されている。多くの HCV キャリアは慢性肝炎の症状を呈し、一部は肝硬変、肝がんへと進行する。現在、我が国の肝硬変、肝がんによる死亡は、年間約 4.5 万人であり、その約 7 割が HCV の持続的な感染に起因していると考えられている。C 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) による治療は、我が国では 1992 年にインターフェロンアルファ-2b (IFN $\alpha$ -2b) をはじめとする各種 IFN が C 型慢性活動性肝炎に対し承認され、以降 C 型慢性肝炎の治療に広く使われている。しかしながら、IFN の治療効果を左右するファクターとしてウイルスの genotype と治療前のウイルス量が重要であり、我が国における C 型慢性肝炎患者の 7 割以上を占めるといわれる genotype 1b あるいは高ウイルス量の患者では、IFN の治療効果は極めて低いことが明らかとなっている。

リバビリンは 1972 年に Witkowski らによって合成されたプリンヌクレオシド類似体であり、幅広い抗ウイルス活性を示したことから、海外では各種ウイルス感染症の治療薬として開発が進められ、RS ウイルス下気道感染症、インフルエンザ感染症などの効能で欧米などで承認されている。C 型慢性肝炎に対しては、米国並びに欧州にて単独療法の治療効果

が検討されたが、ウイルス陰性化、肝組織の改善は認められなかった。その後 Schvarcz らにより、IFN $\alpha$  前治療無効又は再燃の C 型慢性肝炎患者に対する IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法が検討され、ウイルス排除効果及び ALT 改善効果の持続性に優れていることが報告された (*J. Med. Virol.*, **46**, 43, 1995; *J. Hepatol.*, **23**(suppl.2), 17, 1995)。米国シェリング・プラウ社はこれらの知見に基づき、リバビリンの IFN $\alpha$ -2b との併用療法の開発を進め、1998 年米国で、1999 年に欧州で併用投与が承認されたのをはじめ、現在 50 カ国で承認されている。

我が国においても本併用療法に関する臨床試験が行われ、海外と同様な結果が得られたことから、今般、リバビルン及び IFN $\alpha$ -2b 併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に関して申請されたものである。

なお、本申請は優先審査対象とされている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本申請にあたっては、リバビルンに関する資料のみが提出されている。

リバビルンは、D-リボースと 1,2,4-triazole-3-carboxamide が結合したプリンヌクレオシド類似体である。構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル (NMR) 並びに質量スペクトルにより決定された。結晶性の粉末であり、再結晶溶媒の違いにより融点の異なる 2 種の結晶形が得られている。水及び緩衝液 (pH2~12) に溶けやすく、1-オクタノール/水における分配では、ほとんど水層に分配された (LogP=-2.42~-3.77)。また、光学活性体であり、左旋性を示す。強制分解生成物は、酸性溶液条件 (1mol/L 塩酸、28 日間) でトリアゾール環 3 位のアミドが加水分解されて生じる RTCOOH、リボースとトリアゾール環の結合が切断されて生じる TCONH<sub>2</sub> 及び TCONH<sub>2</sub> から更にアミドが加水分解された TCOOH が生成し、アルカリ溶液条件 (0.01mol/L 水酸化ナトリウム、4 日間) で RTCOOH が生成したが、水溶液中、光照射及び固体を加熱した場合には安定であった。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観、溶解性)、確認試験 (IR)、融点、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質 [TCOOH、TCONH<sub>2</sub>、RTCOOH、

その他]、残留溶媒)、乾燥減量、強熱残分及び定量法 (高速液体クロマトグラフ法 [HPLC]) が設定されている。類縁物質で規格値を定めている

は合成工程において混入する恐れのある化合物である。

製剤は、賦形剤等を配合した硬カプセル剤である。規格及び試験方法として、性状 (外観、内容物)、確認試験 (薄層クロマトグラフ法)、純度試験 (分解生成物)、水分、含量均一性試験、溶出試験及び定量法 (HPLC) が設定されている。

医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は、類縁物質試験及び定量に使用されている HPLC 法について、バリデーションが適切に実施されているか尋ねた。申請者は直線性、真度、精度、頑健性、特異性、定量限界及び検出限界について検討した結果を

説明したが、室内再現精度について更に検討が必要と考えられたため、申請者にデータの提出を求め、申請者は試験法の再現精度を確認する試験を実施すると回答した。また、類縁物質試験では限度試験ではなく定量試験を採用していたことから、HPLC のシステム適合性は、規格限度値付近の検出可能性を保証する方法ではなく、定量性を保証する方法として設定するべきであると指摘した。申請者はそのように変更すると回答したため、審査センターはこれらの試験方法を了承した。

原薬について、原薬の製造工程中に いる事から、審査センターは を規格として設定することを申請者に求め、申請者は実測値に基づいて規格化すると回答した。審査センターはこれを了承した。

## ハ. 安定性に関する資料

本申請にあたっては、リバビリンに関する資料のみが提出されている。

原薬については、長期保存試験 (25℃、60%RH、36 カ月)、加速試験 (40℃、75%RH、6 カ月) 及び苛酷試験 (温度 [60℃、3 カ月]、湿度 [25℃、90%RH、3 カ月]、加温加湿 [40℃、90%RH、3 カ月]、光 [25℃、D65 ランプ 2000lux、総照度 120 万 lux・hr 以上かつ総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上]) が実施されている。いずれの条件においても、性状、融点、類縁物質、乾燥減量及び含量等に変化は認められず、原薬は安定であった。

製剤は PTP 包装品と高密度ポリエチレンボトル包装品の 2 種類について、長期保存試験 (25℃、60%RH、36 カ月 [ただし PTP は 12 カ月まで])、加速試験 (40℃、75%RH、6 カ月) 及び中間的条件における加速試験 (30℃、60%RH、12 カ月) が実施され、また苛酷試験 (温度 [密栓ガラス瓶、60℃、3 カ月]、湿度 [開放、40℃、75%RH、6 カ月]、光 [ガラスシャーレをポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆、25℃、60%RH、D65 ランプ 2000lux、総照度 120 万 lux・hr 以上かつ総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上]) が実施されている。加速試験及び苛酷試験 (温度、湿度) において、PTP 及びボトル品とも溶出率の低下が認められ、加速試験ではボトル品の 4.5 カ月から規格外となった。長期保存試験及びその他の試験項目においては、ほぼ変化は認められず安定であった。申請者はこれらの結果から、製剤の保存方法を気密容器中で室温保存とし、有効期間を PTP 品で 12 カ月、ボトル品で 36 カ月と設定した。

審査センターは、製剤の安定性評価に使用された溶出試験の試験方法が製剤の規格試験方法に設定された方法と異なることから、評価の妥当性について申請者の説明を求めたところ、安定性試験に使用した試験方法の検出力が規格試験法の検出力に劣らないことを示す資料が提出されたため、安定性の試験結果を了承した。この結果より、審査センターは製剤について、設定された有効期間は妥当であると判断した。

## ニ. 毒性に関する資料

リバビリン単独及びリバビリンと IFN $\alpha$ -2b を併用した場合の毒性に関する資料が提出

されている。

リバビリンの単回投与毒性試験は、マウス、ラット、モルモット及びイヌで検討されている。経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスの雄で 10g/kg 以上、ラットの雄で 4.1g/kg、雌で 5.3g/kg、モルモットの雄で 2.3g/kg であり、イヌは雌雄に 480mg/kg を投与しても死亡はみられなかった。経口投与では、各種動物に共通して消化管への影響を示唆する変化がみられ、主な変化としては軟便、粘液便、胃腸管の暗赤色物質貯留（出血を示唆）、十二指腸潰瘍又は嘔吐が観察された。腹腔内投与の LD<sub>50</sub> は、マウスの雄で 1,268 mg/kg、ラットの雄で 1.8g/kg、雌で 1.6g/kg、モルモットの雄で 823mg/kg であり、腹腔内投与でも消化管への影響を示唆する変化がみられた。

リバビリンと IFN $\alpha$ -2b の併用投与による単回投与試験は実施されていないが、申請者はこの理由について、IFN $\alpha$ -2b は、ヒト臨床最高投与量の 1,000 倍以上をマウス、ラット及びサルのいずれの動物に単回筋肉内投与しても毒性が認められなかったことから、併用投与による毒性はリバビリン単独投与で得られる結果と同様であると考えたためとしている。

リバビリンの反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いた 1~12 カ月間経口投与により検討されている。その結果、ラット及びイヌに見られた主な毒性の標的器官は、赤血球（10mg/kg 以上で減少）及び骨髄（20mg/kg 以上で低形成）であり、その他、消化管（15mg/kg 以上で腸炎）、胸腺及びリンパ節（20mg/kg 以上でリンパ球減少）への影響がみられた。赤血球系パラメータの減少（貧血）は、いずれの動物種でも推定臨床投与量と同用量で認められた。リバビリンの影響は、概してラットよりイヌで強く認められた。

リバビリンと IFN $\alpha$ -2b の併用による反復投与毒性試験については、IFN $\alpha$ -2b の反応に種特異性があり霊長類がヒトに最も類似した生物学的活性を示すことから、サルを用いて検討された。なお、IFN $\alpha$ -2b をサルに 1 カ月間以上投与した場合、中和抗体の産生により適切な毒性学的評価は得られないことから、併用投与試験の投与期間は 1 カ月間とされた。その結果、併用投与による貧血は各々の単独投与より強かったが相加的であり、休薬により回復した。また、併用投与群でみられたその他の毒性変化は、いずれもリバビリンあるいは IFN $\alpha$ -2b の単独投与でも認められているものであり、併用投与による新たな毒性は認められなかった。

リバビリンの生殖発生毒性試験は、ラット又はウサギを用いて妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験が実施されている。また、次世代の出生児の成長、発達、行動及び生殖能力を検討する目的で、ラットを用いて出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施されている。その結果、親動物の生殖能力、出生児の成長、機能発達及び生殖能力への影響は認められなかったが、器官形成期投与では臨床用量（ヒト体重 60kg 超で 800mg/日：13mg/kg に相当）を大きく下回る 1.0mg/kg 以上で胎児発育抑制、着床後死亡（胚・胎児致死）率の増加又は催奇形性がみられた。リバビリンのこれらの作用に加え、IFN $\alpha$ -2b では妊娠アカゲザルで流産の発生がみられていることから、併用投与による生殖発生毒性は明らかとし、併用毒性試験は実施さ

れなかった。

リバビリンの遺伝毒性試験として、6種類の試験が実施されている。細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験、BALB/c 3T3細胞を用いる細胞形質転換試験及びマウス小核試験では陽性を示し、リバビリンは遺伝毒性を有すると判断された。その発生機序は、イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) の阻害による細胞内 GTP の低下による核酸レベルの不均衡と考えられ、DNA の直接傷害によるものではないと推定された。なお、リバビリんに遺伝毒性がみられたこと、IFN  $\alpha$ -2b については細菌を用いる復帰突然変異試験、細菌を用いる DNA 修復試験及びマウス小核試験でいずれも陰性を示し、DNA や染色体成分に直接作用するとは考え難いとされたことより、リバビリんと IFN  $\alpha$ -2b の併用による遺伝毒性試験は実施されなかった。

リバビリンのがん原性試験は、マウス及びラットを用いて検討されたが、発がん性は認められなかった。なお、IFN  $\alpha$ -2b はげっ歯類に対して生物学的活性を有しておらず、また、ラットを用いた4週間反復投与試験ではIFN  $\alpha$ -2b 中和抗体の産生が報告されているため、長期投与しても毒性学的評価は得られないものとされ、併用によるがん原性試験は実施されなかった。

リバビリンの抗原性試験は、モルモットによる能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験が実施され、それらの結果はいずれも陰性であり、リバビリんに抗原性はないと判断された。なお、IFN  $\alpha$ -2b は、動物で免疫原性を示すため、併用投与による抗原性試験は実施されなかった。

審査センターは、リバビリんと IFN  $\alpha$ -2b の併用単回投与試験を行わなかった理由として、併用時に毒性が増強されないと考えた根拠が述べられていなかったため、申請者の見解を求めた。申請者は、①リバビリンを単回経口投与した場合の LD<sub>50</sub> は各動物種においていずれも高値であり、共通して消化管への影響のみが認められるなど単回投与時のリバビリンの毒性は弱く、IFN  $\alpha$ -2b の毒性は全く認められなかったこと、②IFN  $\alpha$ -2b を単回及び反復投与しても消化管への影響は認められないことから、リバビリんと IFN  $\alpha$ -2b の毒性の発現は異なると推測されること、③カニクイザル1カ月間併用反復投与 TK 試験の結果から、リバビリんと IFN  $\alpha$ -2b は互いの血中動態に影響しないと考えられることから、両薬物を単回投与で併用しても毒性が増強することはないと考える、と回答した。審査センターは、この回答は了承できず、最終的には実際に併用試験を実施しない限り併用単回投与時の毒性は評価できないものと考えている。しかしながら、併用反復投与試験により長期投与時の毒性については確認されていることから、あらためて併用単回投与毒性を実施しないことについては、やむを得ないことと考える。

審査センターは、サル1カ月併用投与試験において、併用投与群で血圧、体温、心拍数の低下が認められているが、リバビリン投与との関連性及びヒトでの安全性について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

①リバビリンの推定臨床投与量の約 3.8 倍に相当する 50mg/kg をサルに単独投与した群では、対照群と比べて血圧、体温及び心拍数に差はみられず、一般薬理試験でラットにリバビリンの推定臨床投与量の約 15.4 倍に相当する 200mg/kg を単回投与した際にも同様な結果が認められている。また、IFN $\alpha$ -2b の 3.1mg/m<sup>2</sup> (1mg は約 2 $\times$ 10<sup>8</sup> IU に相当) をサルに単独投与した群では、血圧のわずかな低下がみられたが、心拍数及び体温の異常は認められなかった。②サルにおいて、高用量併用投与群 (リバビルン: 100mg/kg、IFN $\alpha$ -2b : 3.1mg/m<sup>2</sup>) では血圧、心拍数及び体温の明らかな低下が、低用量併用投与群 (リバビルン: 50mg/kg、IFN $\alpha$ -2b : 3.1mg/m<sup>2</sup>) でも血圧及び体温の軽度低下が認められ、これら高用量及び低用量併用投与群では全身への影響が強く、両併用投与群とも中等度から高度の貧血に加え下痢、食欲不振、脱水又は体重減少等が観察された。特に、死亡又は全身状態悪化のために切迫屠殺された高用量併用投与群の 3 匹については、著しい血圧、心拍数及び体温の低下が観察された。しかしながら、休薬 4 週目の検査では、高用量併用群に異常はみられず、その回復性が確認された。以上 3 点から、サル 1 カ月間併用投与毒性試験でみられた血圧、心拍数及び体温の低下はリバビルンによる直接的な作用ではなく、全身状態悪化に伴う二次的な影響と考えられた。これらの症状は休薬による回復性が認められたことから、ヒト臨床使用上の危険性は低いものと考えた、と回答した。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、ラット経口投与毒性試験で心筋症が認められているが、本病変はヒト心筋症と同一と考えられるのか、また、本病変は腸管壊死の二次的影響と考察しているが、その根拠を明確にし、また、本病変が他の動物種に認められていないことをヒトに対する危険性が少ない根拠としている理由も明確にするよう申請者に求めた。それに対して、申請者は以下のように回答した。

①ラット 30 日間投与毒性試験では、160 及び 320mg/kg の高用量群で心筋症がみられたが、同群では併せて広範囲の腸管壊死が全例でみられ、肺炎、リンパ節の炎症性細胞浸潤及び肝小葉中心性壊死等の全身性の炎症も観察された。そのため、ラットでみられた心筋症は、リバビルン投与による直接的な変化ではなく、腸管の粘膜傷害部位から毒素や細菌等が入ったところに高度な貧血が加わり、全身状態の悪化やストレスが生じたためと考えられた。したがって、ラットでみられた心筋症は二次的にみられた非特異的なものであり、ヒト心筋症と関連するものではないと判断した。さらに、ラット 28 日間投与試験で 120mg/kg (最高用量) を投与した場合に、貧血がみられたにもかかわらず消化管障害はなく、心筋症も認められなかったことは、心筋症がリバビルン投与による直接的な変化ではないとの考えを裏付けるものとする。②一方、他の動物種であるイヌを用いた 28 日間投与試験では最高用量群 (60mg/kg) で 6 例中 5 例が死亡又は全身状態悪化のため切迫屠殺されたが、心筋症は認められなかった。また、サル 1 カ月間併用 (リバビルン+IFN $\alpha$ -2b) 投与試験でも、高用量併用投与群の 3 例が死亡又は全身状態悪化のため切迫屠殺されたが、心筋症は認められなかった。以上 2 点より、心筋症はラット以外の動

物種では認められず、ラットでも全身状態悪化が発生するような反復投与試験の高用量のみでしか認められないことから、ラットの心筋症はリバビリン投与による直接的な作用ではなく、重篤な消化管障害による二次的な作用と判断され、ヒトへの危険性を示唆するものではないと考えた、と回答した。

これに対して審査センターは、ラットの病変はヒト心筋症と関連するものではなく、発生機序が異なると理解するが、ラットに発生した理由が全身状態の悪化やストレスとしているにもかかわらずイヌ及びサルでは同様の症状は発現していないことから、申請者に対して、種差による発現機序の違いを考察し、また、腸管粘膜損傷部位からの毒素、細菌等の感染とするならば、敗血症による心筋炎との違いは何か説明するよう求めている。

審査センターは、ラットやイヌの経口投与毒性試験で下痢、出血、炎症、潰瘍、壊死など強い消化管障害が認められており、ヒトでも副作用として消化管症状が認められていることから、ヒトにおいてより重篤な消化管障害を起こす危険性、あるいは消化管潰瘍など消化管障害のあるヒトに投与する場合の危険性についてどのように考えているのか、申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

①ラットやイヌの経口投与毒性試験でみられた消化管障害は、28又は30日間の短期投与試験で明らかであった(ラット:160 mg/kg 以上、イヌ:15mg/kg 以上)が、52週間投与試験での高用量(ラット:90mg/kg、イヌ:20mg/kg)群では病理組織学的に異常はみられなかった。また、イヌ52週間投与試験では、リバビリンの推定臨床投与量にほぼ相当する10mg/kg及びそれ以上の投与群で下痢が観察されたが、その発生頻度は投与期間の延長によって減少し、消化管への影響は可逆的な変化と推定された。②海外の臨床試験で、併用投与群に5%以上の頻度で発生した消化管障害は、下痢、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛又は消化不良であったが、これらの発生頻度はIFN $\alpha$ -2b群と比較して同等又はわずかに増加したにすぎなかった(米国及びドイツにおける添付文書)。③一方、国内で実施した臨床試験で、併用投与群で5%以上の頻度で発生した消化管障害は、食欲不振(72%)、嘔気、嘔吐、胃炎及び下痢であり、食欲不振以外の副作用は海外の報告と良く似た結果であった。その他、消化管出血が1例(0.4%)に認められた。以上の点を踏まえ、国内のリバビリンの添付文書(案)の重大な副作用の項には、「消化管出血(1%未満):観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載し、医師や患者への注意を喚起している、と回答した。審査センターはこの回答を了承した。

#### ホ. 薬理に関する資料

現在のところHCVに対する抗ウイルス剤の作用を再現性よく評価できるHCV感染細胞培養系は確立されていないため、リバビリンの*in vitro*での抗ウイルス作用はHCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルス(BVDV)を用いて評価されている。ウシ腎細胞株MDBK細胞にBVDVを感染させ、2時間後にリバビリン0.2~200 $\mu$ M(1 $\mu$ M = 0.244ng/mL)を加えて培養すると、1.56~6.25 $\mu$ Mで濃度依存性にウイルスによる細胞傷害を抑制し、IC<sub>50</sub>値は3 $\mu$ Mであった。なお、12.5 $\mu$ M以上の濃度ではリバビリンの細胞

増殖抑制作用によると思われる生細胞数の減少がみられた。BVDV の RNA 量を定量的 RT-PCR 法を用いて測定したところ、リバビリンは濃度に依存して RNA 量を減少させ、 $IC_{50}$  値は  $1.5 \mu M$  であった。一方、この試験系において  $IFN \alpha -2b$  は  $16 \sim 250 IU/mL$  で濃度依存的にウイルスによる細胞傷害を抑制し、 $IC_{50}$  値は  $30 IU/mL$  であった。この試験系においてリバビリンと  $IFN \alpha -2b$  を併用すると、 $IFN \alpha -2b$   $15.6 \sim 1000 IU/mL$  の存在下で、 $IFN \alpha -2b$  の濃度に依存してリバビリンの濃度作用曲線は低濃度側にシフトし、かつ生細胞数の増加が認められた。この併用効果について、交互作用係数 (*Pharmacol. Rev.*, **47**, 331, 1995) を計算すると 3.17 となり、作用の増強は相乗的であることが示唆されたとした。なお、リバビリンの細胞増殖抑制作用に関しては、 $IFN \alpha -2b$  の併用による影響は明確ではなかった。そして、 $\alpha$  型  $IFN$  として  $IFN \alpha -2b$ 、 $IFN \alpha -2a$ 、コンセンサス  $IFN \alpha$  及び  $IFN \alpha -n3$ 、 $\beta$  型  $IFN$  として  $IFN \beta -T1$  及び  $IFN \beta -1a$  並びに  $\gamma$  型  $IFN$  についても、リバビリンの抗ウイルス作用に対する併用効果が検討されている。その結果、 $IFN \alpha -2b$  を含む  $\alpha$  型  $IFN$  の  $100 IU/mL$  及び  $500 IU/mL$  を併用した場合は、リバビリンの抗ウイルス作用が増強したが、 $\beta$  型  $IFN$  及び  $\gamma$  型  $IFN$  を併用した場合は、 $500 IU/mL$  まで増量してもリバビリンの抗ウイルス作用に変化は認められず、 $IFN$  の種類により併用効果の異なることが示された。

リバビリンの *in vitro* での抗ウイルス作用スペクトルに関して参考資料が提出されている。それによると、リバビリンは *in vitro* 試験において RNA ウイルスに関しては、ヒト悪性黒色腫細胞株 HMV-II 細胞に感染させたインフルエンザウイルス A 型 (FluV A) 及びパラインフルエンザウイルス 2 型 (PfluV 2)、グルコース依存性ヒト子宮頸癌細胞株 Gl-HeLa 細胞に感染させた RS (respiratory syncytial) ウイルス (RSV) 並びにアフリカミドリザル腎細胞株 Vero 細胞に感染させた麻疹ウイルス (MLSV) 及びムンプスウイルス (MPSV) に対し抗ウイルス作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ、41、61~139、342、59 及び  $11 \mu M$  であった。一方、 $IFN \alpha -2b$  は MLSV 及び MPSV に対してのみ抗ウイルス作用を示し、その  $IC_{50}$  値はそれぞれ 143 及び  $95 IU/mL$  であった。一方、DNA ウイルスに関しては、リバビリン及び  $IFN \alpha -2b$  共、ヒト胎児肺細胞株 MRC-5 細胞に感染させたヒトサイトメガロウイルス (CMV) に対し抗ウイルス作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ  $267 \mu M$  及び  $13 IU/mL$  であったが、ヒト B リンパ腫細胞株 RPMI8226 細胞又はヒト胎児線維芽細胞 (HEF) に感染させた単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) には作用を示さなかった。なお、細胞増殖に対する作用に関しては、リバビリンは HMV-II 細胞及び RPMI8226 細胞の増殖を抑制し、その  $IC_{50}$  値はそれぞれ 240 及び  $117 \mu M$  であった。 $IFN \alpha -2b$  は RPMI8226 細胞の増殖を抑制し、その  $IC_{50}$  値は  $76.0 IU/mL$  であった。また、リバビリンに対する耐性の発現に関する報告はなかったとしている。

リバビリンのサルを用いた *in vivo* での抗ウイルス作用に関する参考資料が提出されている。それによると、FluV A をリスザルに吸入感染させ、感染 6 時間後より約  $13mg/kg/日$  のリバビリンを 4 日間吸入させたところ、無処置対照群ではくしゃみ又は咳嗽が 1~4 日目

で全例にみられたのに対し、リバビリン投与群では 4 例中 3 例に症状が認められた。鼻汁の分泌を指標とすると、無処置対照群では 1~7 日目で全例に鼻漏がみられたのに対し、リバビリン投与群ではいずれのサルにも鼻漏症状を認めなかった。また、ラッサ熱ウイルスをアカゲザルに皮下接種し、感染日から感染 18 日目（予防投与群）又は感染 5 日目から感染 18 日目まで（治療投与群）、リバビリンを初回投与日には 50mg/kg を 1 日 1 回、その後 10mg/kg を 1 日 3 回皮下投与した結果、予防投与群では血清中ウイルス量の出現日が 7 日目まで遅れ、無処置対照群の生存例と比較して血清中ウイルス量の最大値が低値を示し、治療投与群でも血清中ウイルス量は対照群の死亡例のように増加しなかった。無処置対照群の生存率が 40%（10 例中 4 例）であったのに対し、リバビリンの各投与群ではいずれも 100%（各 4 例）の生存率を示した。さらに、Junin ウイルスをアカゲザルに筋肉内接種した後、予防投与群では 0~3 日目に 60mg/kg/日、4~7 日目に 30mg/kg/日及び 8~17 日目に 15mg/kg/日のリバビリンを 1 日 2 回に分けて筋肉内投与し、治療投与群では 6 日目に 60mg/kg/日、7~20 日目に 15mg/kg/日のリバビリンを 1 日 2 回に分けて筋肉内投与した結果、溶媒対照群では 26 日目までに 4 例が全例死亡したのに対し、リバビリンの予防投与群では感染後 9 週目でも 4 例が全例生存し、治療投与群では 4 例中 3 例が死亡した。一方、デング熱ウイルス 1 型をアカゲザルに筋肉内接種した実験において、無作為化盲検法により前日にリバビリン 50mg/kg 又は溶媒を筋肉内投与し、その後 9 日間 1 日 3 回 10mg/kg のリバビリンを筋肉内投与した結果、溶媒対照群では 10 例中 8 例に局所リンパ節の腫脹及び 39.5℃をこえる直腸温の上昇がみられたのに対し、リバビリン投与群では 10 例中 7 例に認められ、血清中ウイルス量、血清 AST 及び ALT 値のいずれにおいても溶媒投与群とリバビリン投与群間に有意差はみられなかった。

リバビリンの抗ウイルス作用に関する作用機序に関して、十分に解明されたとは言えないが、核酸合成阻害作用及び突然変異誘導作用が関係していると推測されている。申請者は、これらの作用機序を検証する目的で、リバビリンの代謝、ウイルス RNA 合成に関する作用等を検討している。

まず、細胞内でのリバビリンの代謝を検討する目的で、ヒト肝細胞癌細胞株 HepG2 細胞を 41  $\mu$ M のリバビリンを含む培地に交換し、経時的に細胞を回収して代謝物の量を HPLC にて測定している。その結果、リバビリンは HepG2 細胞内に取り込まれた後、速やかに一リン酸化体（RMP）、二リン酸化体（RDP）及び三リン酸化体（RTP）に代謝され、未変化体は検出されなかった。一方、細胞内 GTP 量は、リバビリンを含む培地に交換してから減少し、4 時間後には 37%まで低下した。リバビリンはグアノシンと立体構造が類似していることより、RMP のイノシンーリン酸脱水素酵素（IMPDH）に対する作用を検討したところ、RMP は IMPDH 阻害作用を示し、その  $K_i$  値は 0.5  $\mu$ M であった。また、グアノシンの添加により、RMP の抗ウイルス作用濃度曲線は高濃度側へシフトしたが、最大活性は低下しなかった。なお、RMP は BVDV に対して抗ウイルス作用も示し、その  $IC_{50}$  値は 3  $\mu$ M であった。一方、IMPDH の選択的な阻害剤であるミコフェノール酸（MPA）の  $K_i$

値は 10nM であったが、BVDV に対して明確な抗ウイルス作用は認められなかった。これらの結果より、申請者は、リバビリンの抗ウイルス作用機序には IMPDH 阻害による細胞内 GTP 量の減少が関与する可能性はあるが、これだけでは説明できないとした。

次に、RNA への GTP の取り込みに対する RTP の抑制作用を検討する目的で、C 型慢性肝炎患者血清から単離した cDNA より調製した 6 種類の genotype の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) を用いて検討した。その結果、いずれの RdRp の場合でも RTP は RNA への GTP の取り込みを抑制したが、genotype 1b に対する取り込み抑制作用はやや弱く、その IC<sub>50</sub> 値は 143~152 μM であり、その他の genotype に対する IC<sub>50</sub> 値は 49~111 μM であった。また、RTP は BVDV 由来 RdRp による RNA への GTP の取り込みも抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 49 μM であった。なお、RNA の鋳型として U7CC 又は G7CC を用いて、HCV 由来 RdRp にアデノシン三リン酸 (ATP)、シチジン三リン酸 (CTP) 又は RTP を添加したところ、鋳型にウリジンを用いた場合 RTP は RNA に取り込まれたが、鋳型がグアノシンの場合は取り込まれなかったことから、RTP は HCV 由来 RdRp によりヌクレオチド基質として認識され、RNA に取り込まれることが示された。一方、リバビリン及び RTP は HCV のウイルス RNA の翻訳開始点である internal ribosome entry site (IRES) 依存性のタンパク質合成には影響を及ぼさず、またリバビリン及び 3 種類のリン酸化体は、HCV の非構造タンパク質 NS3 プロテアーゼの活性にも影響を及ぼさなかった。

さらに、HCV と同じ一本鎖 RNA ウイルスであるポリオウイルスを用いた試験結果が参考資料として提出されている。RTP はポリオウイルス由来 RdRp の基質として認識され、鋳型 RNA 中のシチジン及びウリジンと対合し RNA に取り込まれており、RTP の取り込み効率はシチジン及びウリジンに対して同程度で、RNA に取り込まれた RTP は引き続き RNA 合成の鋳型として利用された。ウイルスの複製に対する影響を検討する目的で、リバビリンをウイルス感染細胞に 2 時間又は 8~10 時間作用させた結果、ウイルス由来 RNA の翻訳及び複製にはほとんど影響がみられず、感染性ウイルス量が減少した。そこでリバビリンをウイルス感染細胞に 4~7 日間作用させ、変異誘発能を評価した結果、100 μM 以上で変異ウイルスの発現頻度が増加し、感染性ウイルス量が減少していることが示された。リバビリンをウイルス感染細胞に 10 時間作用させた結果、G から A 及び C から U への置換変異の頻度は未処理群と比較してそれぞれ約 11 倍及び 7 倍であり、これらの置換変異を誘発することが示された。C から U への変異について、マイナス鎖の RNA 合成時に RTP が GTP として取り込まれることにより誘導される G から A への変異から説明できるとしている。

リバビリンの 6 種類の代謝物のうち、リン酸化体を除く 3 種類の代謝物 (TCONH<sub>2</sub>、RTCOOH 及び TCOOH) について薬理作用が BVDV 感染 MDBK 細胞培養系を用いて検討された結果、いずれも抗ウイルス作用を示さなかった。また、ヒト末梢血単核細胞及びヒト肝細胞癌細胞株 HepG2 細胞を用いて細胞増殖抑制作用を検討した結果、いずれも 200 μM までの用量範囲で細胞増殖を抑制しなかった。

リバビリンの一般薬理試験は、一般症状、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響が検討されている。その結果、一般症状において、300mg/kg（経口）で体位変換時の受動性の低下が5例中2例、反応性の低下、うずくまり、耳介攣縮及び弱い非特異的な行動変化が1例に認められ、麻酔作用において200mg/kg（経口）で麻酔時間の延長がみられた以外には作用は認められなかった。

審査センターは抗ウイルス作用の評価に使用したBVDVとHCVの相同性について説明を求めた。これに対し、申請者より、HCV及びBVDVはそれぞれフラビウイルス科のHepatitis C virus属及びPestivirus属に分類され、両者は一本鎖プラス鎖RNAウイルスであること、ゲノムRNAの塩基配列は類似しており、HCV（genotype 1a、1b、2a、2b、3a、3b）とBVDVのオープンリーディングフレームの塩基配列を比較すると21%の一致が認められ、ウイルスタンパク質は全て長いポリタンパク質から宿主及びウイルスのプロテアーゼにより切断されて産生されること、またいずれもポリタンパク質中の同様の位置にセリンプロテアーゼ、ヘリカーゼ及びRNA依存性RNAポリメラーゼの活性を示すタンパク質領域を有していることについて説明がなされた。また、審査センターはリバビリンが突然変異を誘発することによるDNA情報への影響及び変異タンパク質が生成する可能性について考察を求めた。これに対し、申請者より、リバビリンはDNA依存性DNAポリメラーゼ（DdDp） $\alpha$ 及び $\beta$ を抑制しないこと、並びに*in vitro*及び*in vivo*においてリバビリンのDNAへの取り込みが認められないことからRNAとは異なりDNAには変異を誘導しないと考えられる。その原因としては、細胞DdDpはデオキシヌクレオチドを基質とするため、ペントース部分がデオキシ化されていないリバビリン及びリバビリンのリン酸化体は認識されないと思われること、またDdDpはRdRpと異なり厳密な校正機構を有するためと考えられるとの説明がなされた。さらに、審査センターはIFNの種類により併用効果が異なる原因について考察を求めた。これに対し、申請者より、今回示した結果では $\beta$ 型IFN及び $\gamma$ 型IFNで併用効果が認められなかったが、すべてのIFNで必ずしも同じ抗ウイルス作用を示す条件で実施したわけではないので、厳密な比較ができていない可能性があること、理論的には $\beta$ 型IFN及び $\gamma$ 型IFNで併用効果がないことは説明がつかないので、臨床試験の実施により将来的に明らかになるのではないかと説明がなされた。以上の回答を審査センターは了承した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請にあたっては、リバビリン及びリバビリンをIFN $\alpha$ -2bと併用した際の資料が提出されている。

##### (1) 動物における成績

###### 1) 吸収

雌雄ラットに $^{14}\text{C}$ -リバビリンの0.3、1.5、7.5又は40mg/kgを絶食下で単回経口投与す

ると、血漿中放射能濃度は投与後 1~2 時間に最高値に達した後、半減期 4~7 時間で減少した。 $C_{\max}$  及び AUC のいずれについても線形性が認められ、また、いずれのパラメータについても明らかな性差は認められなかった。赤血球中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値に達した後、緩やかに減少した。放射能の赤血球/血漿中濃度比は、 $C_{\max}$  では 1.0~1.3、 $C_{24hr}$  では 2.6~5.8 であった。

雌雄ラットにリバビリンの 10、20 又は 40mg/kg を非絶食下で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した際、血漿中リバビリン濃度の  $AUC_{0-24hr}$  に基づいて算出した初回投与に対する 28 日後の累積係数は 1.2~2.1 であったが、 $C_{\max}$  については反復投与に伴う明らかな上昇は認められなかった。また、 $AUC_{0-24hr}$  の増加比が用量の増加比を上回っていたことから、非線形性が示唆された。血漿中リバビリン濃度について雌雄で比較した場合、雄では総じて雌より高く、ラットにおける性差が示唆された。

雌雄イヌに  $^{14}C$ -リバビリンの 5 又は 20mg/kg を絶食下で単回経口投与した際、血漿中放射能濃度は、投与後 15 分から 1 時間に最高値に達した後半減期 8.7~9.5 時間で減少し、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  のいずれについても線形性が示唆された。一方、赤血球中放射能濃度は、投与後 1~2 時間に最高値に達した後緩やかに低下した。放射能の赤血球/血漿中濃度比は、 $C_{\max}$  については 0.5~0.6 と低い値であったが、 $C_{48hr}$  については 6.9~9.2 と高値であり、投与後の時間経過に伴う上昇が認められた。なお、いずれのパラメータについても性差は認められなかった。

雌雄イヌにリバビリンの 5、10 又は 20mg/kg を 1 日 1 回 28 日間、非絶食下で反復経口投与した際、各回投与後 24 時間における血漿中リバビリン濃度は投与開始後 7 日目以降には明らかな上昇が認められなくなり、この時点までに定常状態に達したものと考えられた。初回投与時の血漿中リバビリン濃度は、雌雄ともに投与後 0.5~0.75 時間に最高値に達した後、半減期 7.43~10.1 時間で減少した。最終投与後の血漿中リバビリン濃度は、雌雄ともに投与後 0.5~0.75 時間に最高値に達した後、半減期 8.54~12.9 時間で減少した。 $C_{\max}$  及び AUC について線形性が確認され、 $AUC_{0-24hr}$  に基づいて算出した累積係数は 1.14~1.50 であった。また、雌雄で血漿中リバビリン濃度を比較した場合、初回及び最終投与日のいずれのパラメータについても明らかな性差は認められなかった。

リバビリンの血球への移行について、雄性サルに  $^{14}C$ -リバビリンの 20mg/kg を絶食下で単回経口投与した際の体内動態から検討されている。血漿中放射能濃度は、投与後 10.7 時間に最高値に達した後一定の割合で速やかに低下し、投与後 96 時間以降、定量下限未満となったのに対し、全血中放射能濃度は、投与後 18.7 時間に最高値に達した後、半減期 180 時間で緩やかに低下し、投与後 168 時間における濃度は  $C_{\max}$  の約 60% であった。 $AUC_{0-t}$  について比較した場合、全血中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 20 倍高値を示した。放射能の血球移行率は投与後の時間経過に伴う上昇が認められ、投与後 0.5 時間では 54% であったが、投与後 72 時間ではほぼ 100% に近い値を示した。

IFN  $\alpha$ -2b を併用した時のリバビリンの薬物動態に与える影響について、雌雄サルにリバ

ビリンの 50mg/kg を 1 日 1 回単独、若しくはリバビリンの 50 又は 100mg/kg を 1 日 1 回、IFN  $\alpha$ -2b 反復皮下投与 (3,105  $\mu$ g/m<sup>2</sup>、2 日に 1 回) と併用することにより検討されている。非絶食下で反復経口投与した際、初回及び最終投与時のいずれにおいても、血漿中リバビルン動態に及ぼす IFN  $\alpha$ -2b 併用の影響は認められず、最終投与時における消失半減期は 50mg/kg 単独群並びに 50mg 及び 100mg/kg 併用群において、それぞれ 195、175 及び 160 時間であった。AUC<sub>0-24hr</sub> について算出した累積係数は、50mg/kg 単独群並びに 50mg 及び 100mg/kg 併用群において、それぞれ 3.80、4.40 及び 3.38 であった。同時に測定した血清中 IFN  $\alpha$ -2b 濃度については、初回及び最終投与時のいずれにおいても、併用するリバビリンの用量の影響は認められなかった。初回投与時における血清中 IFN  $\alpha$ -2b 濃度は、いずれの投与群とも投与後 2 時間に最高値に達した後、半減期約 3 時間で速やかに減少し、最終投与時における血清中 IFN  $\alpha$ -2b 濃度は、投与後 4~8 時間に最高値に達した。血清中 IFN  $\alpha$ -2b 濃度の AUC<sub>0-24hr</sub> について算出した累積係数は、リバビリンの 50 及び 100mg/kg 併用時においてそれぞれ 2.99 及び 2.10 であった。

審査センターは、他剤との相互作用の観点から、①上位小腸においてリバビリンの吸収に関与しているナトリウム依存性ヌクレオシドトランスポーター (N1 トランスポーター)、②組織細胞中へのリバビリンの分布に関与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) を介した薬物相互作用の可能性について尋ねた。

申請者は、①N1 トランスポーターについては、他のヌクレオシド又はヌクレオシドアナログによる競合的阻害の可能性、②es-トランスポーターについては、ヌクレオシド又はヌクレオシドアナログの細胞膜輸送を阻害する作用を有する薬物によるリバビリンの細胞内への取り込み阻害の可能性が完全には否定できないとした。これらについては詳細に検討した試験はないものの、現在までに報告されている非臨床及び臨床試験結果をみる限り、これらの薬物相互作用を示唆するデータは得られていないと回答した。

審査センターは、これを了承した。

## 2) 分布

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-リバビリンの 20mg/kg を非絶食下で単回経口投与した際、組織中放射能濃度は消化管を含むすべての組織で投与後 2 又は 8 時間に最高値に達し、雌雄いずれにおいても、全身組織への広範な放射能分布が認められた。組織中放射能濃度は、消化管以外では肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓及び膀胱に高濃度に認められたが、脳、脊髄、骨、眼球及び脂肪では常に血漿より低い値であった。生殖器官以外の組織では、放射能の分布及び消失パターンに明らかな性差は認められなかった。

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-リバビリンの 20mg/kg を 1 日 1 回 21 日間、非絶食下で反復経口投与した際、組織中放射能濃度は、雌雄いずれにおいても、血球では投与 14 日目、その他のほとんどの組織で投与 7 日目以降には、ほぼ定常状態に到達した。最終投与 (21 日目) 以降の組織中放射能濃度は、雌雄いずれにおいても、すべての組織で投与後 2 又は 8 時間に最

高値に達し、分布パターンは単回投与時とほぼ同様であった。組織中放射能濃度は、消化管以外では肝臓で最も高く、次いで腎臓及び心臓で高濃度の放射能が認められ、骨格筋、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱及び骨髄では比較的高値を示した。単回投与時と同様、生殖器官以外の組織では、放射能の分布及び消失パターンに明らかな性差は認められなかった。

妊娠 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -リバビリンの 20mg/kg を絶食下で単回経口投与した際、母体組織中放射能の最高濃度到達時間は投与後 2~8 時間であり、子宮、胎盤及び羊膜では血漿とほぼ同等の値を示した。胎児組織中放射能の最高濃度到達時間は投与後 8 時間であり、いずれの組織とも、母体血漿中放射能濃度とほぼ同等か、又は 2 倍程度高値を示した。以上のことから、リバビリン又は代謝物の高い胎盤通過性が示唆された。

ラット、サル及びヒト血漿に  $^3\text{H}$ -リバビリンを添加した際の血漿タンパク結合率は、いずれの種においても非常に低く、サル及びヒトでは、リバビリンの血漿タンパクへの結合は全く認められなかった。

### 3) 代謝

リバビリンの代謝経路として、①可逆的リン酸化及び②脱リボシル化→アミド加水分解が確認されている。①可逆的リン酸化の代謝物としては、3 種類のリン酸化体 (RMP、RDP 及び RTP) が同定されている。②脱リボシル化→アミド加水分解の代謝物としては、 $\text{TCONH}_2$ 、 $\text{RTPCOOH}$  及び  $\text{TCOOH}$  が同定されている。

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$ -リバビリンの 20mg/kg を絶食下で単回経口投与した際、血漿及び尿では  $\text{TCONH}_2$  が、赤血球では  $\text{TCONH}_2$  及び RTP が、肝臓ではリン酸化体 (RMP、RDP 及び RTP) が、それぞれ主要代謝物として同定された。雄性サルに  $^{14}\text{C}$ -リバビリンの 20mg/kg を絶食下で単回経口投与した際、血漿及び尿では  $\text{TCONH}_2$  が、糞では  $\text{TCOOH}$  及び  $\text{TCONH}_2$  が、赤血球ではリン酸化体 (主に RTP) が、それぞれ主要代謝物として同定された。ヒトに  $^{14}\text{C}$ -リバビリンの 604mg (カプセル) を空腹時に単回経口投与した際、尿中放射能として未変化体以外に  $\text{TCOOH}$  及び  $\text{TCONH}_2$  の存在が確認された。ラット、サル及びヒトのいずれにおいても、細胞外液 (血漿、尿) 中にリン酸化体は認められなかった。

ヒト及びラット肝臓からの調製標品を用いた *in vitro* 代謝実験から、リバビリンの代謝について、チトクローム P450 (CYP) は介在していないことが示唆され、リバビリンを他薬と併用した場合、少なくとも CYP 酵素系を介する薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられた。また、ヒト及びラットのいずれについてもリバビリンの *in vitro* 代謝に及ぼす IFN  $\alpha$ -2b 添加の影響は認められなかった。

ラットにリバビリンの 120mg/kg までの用量を 1 日 1 回 7 日間、非絶食下で反復経口投与しても、肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

### 4) 排泄

<sup>14</sup>C-リバリリンを経口投与した際の主な排泄経路は、ラット、イヌ及びサルいずれの動物種においても尿中排泄であり、また、いずれの動物種においても放射能の排泄パターンに性差は認められなかった。雌雄ラットに<sup>14</sup>C-リバリリンの20mg/kgを非絶食下で1日1回21日間反復経口投与した際、最終投与後168時間までの累積排泄率は、尿中放射能についてそれぞれ95%（雄）及び92%（雌）、糞中放射能についてそれぞれ7.4%（雄）及び8.2%（雌）であった。雌雄イヌに<sup>14</sup>C-リバリリンの5又は20mg/kgを絶食下で単回経口投与した際、投与後48時間までの累積排泄率は、尿中放射能がそれぞれ93～94%（雄）及び94～95%（雌）、糞中放射能がそれぞれ1.9～2.0%（雄）及び2.0～2.1%（雌）であった。雄性サルに<sup>14</sup>C-リバリリンの20mg/kgを絶食下で単回経口投与した際、投与後168時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ70%及び17%であったが、糞中への累積排泄率が投与後72時間以降、ほぼ一定の値で推移したのに対し、尿中への累積排泄率は投与後168時間時点においても緩やかな上昇傾向を示した。これらの結果から、サルにおける投与放射能の体内からの消失は非常に緩徐であることが示唆された。

胆管カニューレを施した雄性ラットに<sup>14</sup>C-リバリリンの20mg/kgを絶食下で単回経口投与した際、胆汁中への放射能排泄率は、投与後48時間までの累積値で0.771%と極めてわずかであった。同時点における尿及び糞中への累積放射能排泄率はそれぞれ87%及び4%であり、胆汁、尿及び屍体中残存率（4.7%）の合計から、ラットにおけるリバリリンの消化管吸収率は、90%以上と推定された。

分娩後11日目の授乳中ラットに<sup>14</sup>C-リバリリンの20mg/kgを非絶食下で単回経口投与した際、リバリリン又は代謝物の乳汁移行性が確認された。血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比（乳汁／血漿）は、投与後0.5、2、4、8及び24時間でそれぞれ0.55、0.68、0.62、0.77及び1.3であった。

## (2) ヒトにおける成績

海外においては、以下の1)～8)の試験が、国内においては、9)～10)の試験が実施されている。

### 1) <sup>14</sup>C-リバリリン投与時の体内動態（海外臨床試験）

外国人健康成人男性に<sup>14</sup>C-リバリリンの604mgカプセルを空腹時に単回経口投与した際、赤血球、血液（全血）及び血漿中放射能濃度の最高濃度到達時間はそれぞれ投与後35、33及び1.5時間であった。赤血球及び全血中放射能濃度はほぼ並行に推移し、投与後28日目まで緩やかに低下した。一方、血漿中放射能の消失は速く、投与後24時間には定量下限未満となった。赤血球中放射能濃度が全血中放射能濃度の約2倍の値で推移したことから、全血中の放射性成分は大部分が赤血球中に存在しているものと推察された。血漿中放射能濃度は、投与後24時間後には定量限界未満（<0.16 μg eq./mL）となったため動態を追跡することはできなかったが、ピーク付近ではリバリリン濃度とほぼ同等の値を示した。な

お、血漿中リバビリン濃度は、投与後 1.75 時間に最高値に達した後、半減期 62 時間により減少した。

同時に測定した投与後 14 日目までの尿及び糞中への累積放射能排泄率はそれぞれ 61%及び 12%であった。同時点における尿中へのリバビリン排泄率は 17% であり、尿中放射能排泄率に占めるリバビリンの割合は約 27%であった。

## 2) 絶対バイオアベイラビリティ (海外臨床試験)

外国人健康成人男性に  $^{13}\text{C}_3$ -リバビリンの 150mg を溶液として急速静脈内投与した後、1 時間後にリバビリンの 400mg (200 mg カプセル×2) を空腹時経口投与することによって測定した同一被験者内の絶対バイオアベイラビリティの平均値は 64%であった。静脈内投与時の定常状態における見かけの分布容積及び全身クリアランスはそれぞれ 241 L 及び 40.5 L/hr であった。

## 3) バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 (海外臨床試験)

外国人健康成人にリバビリンの 600mg をクロスオーバー法によって食後又は空腹時にそれぞれ単回経口投与した際、 $C_{\max}$  及び AUC のいずれについても食後投与では約 70% のバイオアベイラビリティの上昇が認められた。また、食後投与では吸収の開始時間に遅延が認められ、吸収速度は低下した。

## 4) バイオアベイラビリティに及ぼす制酸剤の影響 (海外臨床試験)

外国人健康成人にリバビリンの 600mg をクロスオーバー法により空腹時に単回又は制酸剤と併用した際、併用投与時では  $\text{AUC}_{0-t}$  について 14%の低下が認められたものの、 $T_{\max}$  を含めて血漿中濃度推移に明らかな差は認められなかった。

審査センターは、制酸剤の併用投与により  $\text{AUC}_{0-t}$  の低下が認められたことについて、医療現場に情報提供する必要はないか尋ねた。

申請者は、添付文書中、薬物相互作用の項に 3)水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響として本試験の結果を記載すると回答した。

審査センターは、これを了承した。

## 5) IFN $\alpha$ -2b 併用時における薬物動態学的相互作用 (海外臨床試験)

外国人 C 型慢性肝炎患者にリバビリン (600mg1 日 2 回投与、1200mg/日) を単回又は IFN  $\alpha$ -2b 製剤 ( $3 \times 10^6$  IU 週 3 回皮下投与) との併用により反復経口投与 (初回及び最終のみ空腹時投与) した際、IFN  $\alpha$ -2b 併用によりリバビリンのバイオアベイラビリティ ( $C_{\max}$ 、AUC) は、初回投与時で 14~23%、最終投与時で 4~13%上昇することが認められたが、個体間変動 (90%信頼区間) を考慮すると、臨床的に意味のある差ではないと判断されたとしている。 $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$  について算出した累積係数は、単回及び併用投与時において

それぞれ 6.84 及び 5.75 であった。また、 $T_{max}$  及び消失半減期について、単独及び併用投与間に明らかな差は認められなかった。

同時に測定した血清中 IFN  $\alpha$ -2b 濃度は、初回投与時で 18~25%の上昇、最終投与時で 8~20%低下し、リバビリン濃度と同様、個体間変動 (90%信頼区間) を考慮した場合、臨床的に意味のある差ではないと判断されたとしている。 $T_{max}$  及び消失半減期について、単独及び併用投与間に明らかな差は認められなかった。 $AUC_{0-12hr}$  について算出した累積係数は、単独及び併用投与時においてそれぞれ 2.69 及び 1.89 であった。

審査センターは、併用によるリバビリン及び IFN  $\alpha$ -2b の血清中濃度の変動について、個体内変動の範囲内であることに関しては了承したものの、相互作用の有無については明らかにされていないと判断している。しかしながら提出された資料中で併用投与時における副作用の発現状況等の検討がなされており、その結果を考慮すると、現時点では併用投与時の体内動態について更に検討を求める必要はないと判断した。

#### 6) 肝障害患者における薬物動態 (海外臨床試験)

外国人健康成人並びに軽度、中等度及び重度肝障害患者にリバビリンの 600mg をそれぞれ空腹時に単回経口投与した際、血漿中リバビリン濃度の  $C_{max}$  については肝障害の重症度に応じた上昇が認められたが、 $T_{max}$  及び AUC については明らかな変化を認めなかった。また、リバビリンの腎クリアランスについても肝障害の重症度に応じた変化が認められていないことから、薬物の吸収量及びクリアランスに著しい変化はないと判断された。

審査センターは、米国では上述の試験結果を踏まえて肝障害患者を禁忌としていないが、本申請では重度肝機能障害の患者に対して禁忌の項に「(7) 重度肝機能不全の患者[本剤の血中濃度が増大し、重大な副作用が生じることがある]」としている理由について尋ねた。申請者は、米国では禁忌としていないものの、ドイツでは「重度の肝機能障害又は非代償性肝硬変」を禁忌としていること、重度の肝機能障害患者における  $C_{max}$  の上昇が安全性に影響する可能性は否定できないことから、国内においてはより厳しい基準を用いるべきであると判断し、禁忌を設定した。しかしながら、表現をより適切なものにするため、「(7) 重篤な肝機能障害患者 [本剤の血中濃度が増大し、重大な副作用が生じることがある]」との記載に改めると回答した。

審査センターは、これを了承した。

#### 7) 腎障害患者における薬物動態 (海外臨床試験)

外国人健康成人 (クレアチニンクリアランス (CLcr) :  $\geq 90$  L/min)、若しくは軽度 (CLcr : 61~90mL/min)、中等度 (CLcr : 31~60 L/min) 及び重度 (CLcr : 10~30mL/min) の慢性腎障害患者にリバビリン 400mg を空腹時単回経口投与した際、血漿中リバビリン濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、腎機能障害の重症度に依存する上昇が認められ、全身クリアランス (CL/F) は逆に低下した。腎障害患者では、リバビリンの腎クリアランスに腎障害の重

症度に応じた低下が認められており、かつ CL<sub>cr</sub> との相関が認められている。

外国人慢性腎不全患者にリバビリンの 400mg を空腹時単回経口投与後 7～10 時間に人工透析を実施した場合、透析区間(投与後 7～10 時間)における静脈・動脈間の血漿中リバビリン濃度について明らかな差は認められず、血漿中リバビリン濃度は本質的には人工透析による影響を受けないと考えられた。人工透析依存の腎不全患者では、未変化体は尿中にはほとんど排泄されなかったが (0-48 時間における累積排泄率 : 0.30% of dose)、人工透析クリアランス (4.04 L/hr) は、軽度腎障害患者 (CL<sub>cr</sub> : 61～90mL/min) の腎クリアランス (4.31 L/hr) とほぼ同様の値であった。

審査センターは、リバビリンの禁忌として「(6) 慢性腎不全あるいはクレアチニンクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害を有する患者」が記載されているが、50mL/分を設定した根拠について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。中等度の慢性腎障害患者 (31～60mL/分) を更に CL<sub>cr</sub> で 31～50mL/分と 51～60mL/分に分類した場合のリバビリンの薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、CL/F) を検討したところ、31～50mL/分の患者では 10～30mL/分と同様に平均 AUC<sub>0-t</sub> の上昇、CL/F の低下が認められた。リバビリンは血液透析によって排除できないことから、リバビリンによる貧血を考慮すると、このような腎機能障害を有する患者には投与すべきではないと判断し、海外の添付文書と同様に国内においても 50mL/分を設定した (50mL/分以下は、日本腎臓学会の分類では「高度低下」、Seldin らの分類では「第 2 期腎機能障害期」に該当するものである)。また、軽度あるいは中等度の腎機能障害を有する患者、高齢者においても、医療現場での注意喚起が必要と判断し、添付文書中の慎重投与の項に「(6) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者」を追加記載し、高齢者への投与の項を新たに設け慎重に投与することが必要である旨を記載すると回答した。

審査センターは、これを了承した。

#### 8) 健康成人における薬物動態の性差 (海外臨床試験)

外国人健康成人にリバビリンの 400、800 又は 1200mg を空腹時に単回経口投与した際、400mg 用量群ではいずれの薬物動態学的パラメータについても明らかな性差は認められなかったが、800 及び 1200mg 用量群における C<sub>max</sub> 及び AUC は、いずれも女性被験者で総じて高く、平均値の比較では 1.4～1.6 倍高値を示した。T<sub>max</sub> 及び投与後 0-168 時間の累積尿中リバビリン排泄率には、明らかな性差は認められなかった。

審査センターは、リバビリンの高用量での薬物動態に性差が認められた理由について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。400、800 及び 1200mg の各用量群における、体重当たりの用量 (Dose/BW) の平均値は、男性がそれぞれ 5.74、10.7 及び 16.2mg/kg、女性がそれぞれ 6.84、13.3 及び 22.3mg/kg であり、男性に比して女性では総じて高い用量が投与されていた。男女のデータを併合して実施した回帰分析では、C<sub>max</sub> と Dose/BW、並びに AUC<sub>0-t</sub>

と Dose/BW のいずれについても有意な直線関係が認められ、男女を問わず、Dose/BW の大きな被験者において高い血中濃度が観察される傾向が示された。以上、血漿中リバビリン濃度が女性で高値を示した理由は、主に男女間の体重差に起因するものであり、その差は男女を含めた個体間変動の範囲内であり、臨床上の問題となるものではないと考えられると回答した。

審査センターは、高用量群で認められた性差は体重差に起因し、個体内変動の範囲内であることに関しては了承したものの、AUC が高値を示した患者の有効性及び安全性は低値を示した患者と異なる可能性があるかと判断している。しかしながら提出された資料では特段の問題は認められていないこと、副作用が発現した場合の減量規定があることから、現時点では性差を考慮して、用量を変更する必要はないと判断した。

#### 9) 第 I 相単回投与試験 (国内臨床試験)

日本人健康成人男性にリバビリンの 200、400、600、800、1000 及び 1200mg を空腹時に単回経口投与した際、血漿中リバビリン濃度は投与後 1.4~2.2 時間に最高値に達した後、2 相性に低下した。分布相の半減期  $t_{1/2\alpha}$  及び消失相の半減期  $t_{1/2\beta}$  はそれぞれ 0.95~2.6 時間及び 28~49 時間であり、用量間に明らかな差は認められなかった。一方、 $C_{max}$  では 200~800mg、 $AUC_{0-t}$  では 200~1000mg の用量範囲で線形性が確認されたが、それ以上の用量では上昇がプラトーに達し、吸収の飽和に起因する体内動態の非線形性が示唆された。

同時に測定した投与後 0-72 時間の累積尿中リバビリン排泄率は 7.7~15.9% であり、400 mg 以上の用量群では、用量の増加に関係なくほぼ一定の値を示した。

#### 10) C 型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態 (国内臨床試験)

日本人 C 型慢性肝炎患者に IFN  $\alpha$ -2b 製剤 ( $6 \times 10^6$  IU 週 3 回筋肉内投与) との併用下でリバビリンの 400mg を 1 日 2 回 (800 mg/日) 24 週間、食後に反復経口投与した際、血清中リバビリン濃度の  $C_{min}$  については、投与開始後 8 週以降上昇を認めず、この時点までに定常状態に到達したものと推察された。初回及び最終投与時で比較した累積係数は  $C_{max}$ 、 $C_{min}$  及び  $AUC_{0-12hr}$  についてそれぞれ 5.24、14.2 及び 8.11 であった。最終投与時では消失半減期が約 10 倍 (29.3 時間→295 時間) に延長しており、初回投与時では実際の消失相が定量下限未満となり得ることから、リバビリンの血中動態について単回投与時のデータから反復投与時の定常状態を予測することは困難と考えられた。 $T_{max}$  については反復投与の影響は認められず、初回及び最終投与時でほぼ同様の値を示した。

同時に測定した血清中 IFN  $\alpha$ -2b 濃度については、初回及び最終投与時のいずれにおいても投与後 5.7 時間に最高値に達した後、速やかに低下した。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  について算出した累積係数はそれぞれ 2.04 及び 2.27 であった。

#### (3) 日本人と外国人における薬物動態の類似性について

国内臨床試験の用法・用量は、海外至適用量検討試験の結果を参考とし、国内外の体重差を考慮して設定されている。したがって、海外試験成績を参考とするにあたっては、国内外における薬物動態での関係が明らかにされている必要がある。この点について申請者は、上記 8) 健康成人における薬物動態の性差（海外臨床試験）と 9) 第 I 相単回投与試験（国内臨床試験）、並びに上記 5) IFN $\alpha$ -2b 併用時における薬物動態学的相互作用（海外臨床試験）と 10) C 型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態（国内臨床試験）とを比較し、日本人と外国人との間に薬物動態の大きな違いはないと考察している。

審査センターとしては、比較の対象となったそれぞれの臨床試験が薬物動態の類似性を検討する目的で計画されておらず、国内外でリバビリンの投与量及び投与期間、採血ポイント、測定マトリックス（血清、血漿）、食事等の試験条件が異なるなど、必ずしも精密な比較ができる系ではないものの、成績の限りにおいては、両者の体重差を考慮すれば、日本人と外国人との間に薬物動態の大きな違いはないと考えることは妥当であると判断している。

## ト．臨床に関する資料

### (1) 提出された臨床試験結果の概略

添付資料として提出された国内における臨床試験とその症例数は、健康成人男子を対象とした第 I 相試験 54 例、C 型慢性肝炎患者の IFN 無効例あるいは再燃例を対象とした IFN $\alpha$ -2b との併用効果検討試験 126 例、C 型慢性肝炎患者の『genotype 1b かつ高ウイルス量』症例を対象とした用法・用量検討試験 272 例、C 型慢性肝炎患者の『genotype 1b かつ高ウイルス量』症例を対象とした薬物動態試験 28 例、計 4 試験 480 例であった。また、国内における臨床試験の用法・用量を設定するにあたり参考とした海外での第 III 相臨床試験及び至適用量検討試験は参考資料として提出された。

#### 1) 第 I 相試験

健康成人男子 54 例を対象とした、リバビリンの 200、400、600、800、1000 及び 1200mg の単回経口投与による安全性及び薬物動態が検討された。安全性については、投与後、有害事象として 400mg 投与群で 1 例に側頭部痛（関連なしと判定）が、また 1200mg 投与群で 1 例に頭痛（関連の可能性有りと判定）が認められたが、いずれも程度は軽度で、医学的処置をすることなく消失した。血液生化学検査にて 200mg 投与群で 3 例に CPK 高値が、600mg 投与群で 1 例に中性脂肪高値が認められたが、いずれもリバビリンとの因果関係は「関連なし」と判定された。また 1000mg 投与群で 1 例に「多分関連なし」と判定された尿潜血が認められた。以上から、リバビリンを 1 日 1200mg まで単回投与した時の安全性を確認したとされた。

健康人での反復投与試験は、リバビリンの非臨床生殖発生毒性試験で、精子数の減少、

精巣・精子の形態変化が認められたこと、遺伝毒性試験で陽性であったこと、また生体内から消失する期間が約 6 カ月であることなどの理由から好ましくないとされ、実施されなかった。海外の単回投与試験結果と比較すると、日本人と白人とで薬物動態に大きな差がないこと、IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの併用による薬物動態学的な相互作用がないこと、既に多数の患者で海外臨床試験が実施されている現状を考慮し、医薬品機構との治験相談も踏まえて慎重に患者での治験を進めることとされた。

薬物動態の結果については、へ項「(2) ヒトにおける成績」を参照のこと。

## 2) C 型慢性肝炎患者 (IFN 無効例あるいは再燃例) における IFN $\alpha$ -2b との併用効果検討試験

C 型慢性肝炎患者で IFN 無効例あるいは再燃例 126 例を対象に、IFN $\alpha$ -2b 600 万 IU を週 6 回 2 週間、その後 600 万 IU を週 3 回 22 週間筋肉内投与し、それに加えてプラセボ又はリバビルン (1 日 600mg 又は 800mg、分 2) を 24 週間併用投与する試験が、二重盲検群間比較法により実施された。62 例が IFN $\alpha$ -2b+リバビルン投与群 (以下 I/R 群)、64 例が IFN $\alpha$ -2b+プラセボ投与群 (以下 I/P 群) に割り付けられた。

有効性においては、主要評価項目である投与終了後 24 週間目のウイルス血症改善度 (ウイルス陰性化率) の有効性解析対象 (FAS) における有効率は、『genotype 1b かつ高ウイルス量』の症例において I/R 群 9.8% (4/41 例)、I/P 群 0% (0/40 例)、『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の症例において I/R 群 75.0% (15/20 例)、I/P 群 28.6% (6/21 例) であった。各層の共通薬効差の点検 (交互作用の点検) を Breslow-Day 検定を用いて行った結果、 $p=0.434$  で交互作用は認められなかった。そのため、層併合した 2 群間の比較を Cochran-Mantel-Haenszel test により行った結果、I/R 群が I/P 群に比較し有意に優れていた ( $p=0.001$ )。

安全性においては、登録された症例 126 例 (I/R 群 62 例、I/P 群 64 例) について検討された。各投与群における副作用発現率は、I/R 群、I/P 群いずれも 100% で、両群とも差は認められなかった。自他覚的随伴症状においては、脱毛及びそう痒(症)が、それぞれ I/R 群で 43.5% 及び 43.5%、I/P 群で 31.3% 及び 28.1% であり、I/R 群で高率にみられた。臨床検査異常変動ではヘモグロビン減少及び網赤血球增多がそれぞれ I/R 群で 71.0% 及び 71.0%、I/P 群で 0% 及び 4.7% であり、I/R 群に高率に発現したが、リバビリンの減量又は中止によりいずれも回復した。その他、臨床的に大きな問題となるものはなかったとされた。I/R 群で高頻度にみられた副作用 (自他覚的随伴症状又は臨床検査値に関連する副作用: 発現率 10% 以上、かつ I/P 群に比較し、2 倍以上又は差が 10% 以上の頻度) は、白血球減少 (症)、網赤血球增多及びヘモグロビン減少等の臨床検査値に関連するもの並びに発疹、そう痒 (症) 及び貧血の自他覚的随伴症状によるものであった。ヘモグロビン減少又は貧血が原因で減量した後に中止に至った症例は、15 例中 2 例であったが、いずれの症例もリバビリンの減量又は中止により消失又は軽快した。重篤な有害事象の発症症例数及び

件数は12症例35件（I/R群10例33件、I/P群2例2件）であり、I/R群が多かった。ほとんどが投与期間中に発現しており、観察期間中に消失又は軽快した。I/R群の重篤な有害事象33件のうち、副作用と判定されたものは30件で、これらのうち、予測できない副作用は大腸癌の1件であった。I/P群において重篤な有害事象2件のうち、副作用は1件であった。

### 3) 『genotype 1b かつ高ウイルス量』のC型慢性肝炎患者に対するIFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用投与とIFN $\alpha$ -2b単独投与との比較試験

『genotype 1b かつ高ウイルス量』（b-DNA probe法で1Meq./mL以上又はRT-PCR法で $10^5$ copies/mL以上）のC型慢性肝炎患者を対象に、プラセボ群を対照として二重盲検群間比較試験が実施された。試験は、IFN $\alpha$ -2b（600万IU：6回/週×2週間+3回/週×22週間）+リバビリン600又は800mg/日×24週間投与群（以下IL/R群）90例、IFN $\alpha$ -2b（1000万IU：6回/週×2週間+600万IU：3回/週×22週間）+リバビリン600又は800mg/日×24週間投与群（以下IH/R群）94例、IFN $\alpha$ -2b（1000万IU：6回/週×2週間+600万IU：3回/週×22週間）+プラセボ×24週間投与群（以下IH/P群）88例の3群による検討が行われた。

有効性については、FASにおける主要評価項目である投与前ウイルス量（b-DNA probe法）を共変量としたウイルス血症改善度（投与終了後24週目）で、IL/R群+IH/R群（リバビリン併用投与群）はIH/P群に比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.004$ ）。また、IL/R群及びIH/R群各々についても、IH/P群に比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.013$ ）。また、投与前ウイルス量を、1Meq./mL未満、1以上5Meq./mL未満、5Meq./mL以上の3区分に分けた場合、HCV RNA量レベルが上るにつれ、ウイルス血症改善度（投与終了後24週目）が低下することも認められた。さらに、投与前ウイルス量を共変量としない解析を行った時のウイルス血症改善度（投与終了後24週目）では、有効率はそれぞれIL/R群20.7%（18例/87例）、IH/R群16.0%（15例/94例）、IH/P群2.4%（2例/85例）であり、IL/R群+IH/R群はIH/P群と比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.003$ ）。また、IL/R群及びIH/R群各々についてもIH/P群と比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.007$ ）。また、過去のIFN治療効果別に層別解析を行うと、IH/P群が再燃例及び無効例ともに有効率が0%であったのに対し、IL/R群+IH/R群はそれぞれの症例に対して16%及び18%の有効率であった。

安全性については、各投与群での副作用発現率は、IL/R群、IH/R群、IH/P群とも100%であった。試験期間中に併用投与群で高頻度（発現率10%以上）かつI/P群に比べて2倍以上又は差が10%以上の頻度で認められた副作用は、併用投与群では網赤血球增多、ヘモグロビン減少などの赤血球障害を示す臨床検査値異常変動、そう痒、発疹等の自他覚的随伴症状であった。ヘモグロビン減少又は貧血が原因で減量・中止した症例のうち、リバビ

リン減量後に中止に至った症例は、32 例中 5 例であった。いずれの症例も、リバビリンの減量又は中止によりヘモグロビン減少・貧血は消失又は軽快した。さらに、重篤な有害事象を発現した症例は 30 例 55 件 (IL/R 群 13 例 29 件、IH/R 群 11 例 20 件、IH/P 群 6 例 6 件) であった。この 55 件のうち、副作用と判定されたものは 49 件 (IL/R 群 27 件、IH/R 群 19 件、IH/P 群 3 件) であり、単独投与より併用投与の方が重篤な有害事象 (副作用を含む) が多く発現した。ほとんどの症例が投与期間中に発現し、転帰は 2 例を除き、全例が消失又は軽快であった。副作用が継続した 2 例の症状は、1 例が高血糖・体重減少、もう 1 例が甲状腺機能低下 (症) でいずれも高度と判定された。予測できない副作用は IL/R 群の 1 例 (膀胱腫瘍) に発現した。また、IL/R 群に肝不全による死亡が 1 例確認された。この症例は治験薬投与開始 19 日目に消化管出血 (下血) が発現し治験薬の投与が中止され、小腸潰瘍と診断され手術が施行された。手術後肺炎を併発し、手術後 12 日目に肝不全となり、肝不全発症後 71 日目に死亡したものであり、因果関係はなしと判断された。

#### 4) 薬物動態

C 型慢性肝炎のうち、『genotype 1b かつ高ウイルス量』(b-DNA probe 法で 1Meq./mL 以上又は RT-PCR 法で  $10^5$  copies/mL 以上) の患者 28 例に対し、IFN  $\alpha$ -2b とリバビリン併用投与における薬物動態が検討された。

安全性において、副作用発現率は 100% であった。リンパ球減少が 4 例、血小板減少が 15 例、顕微鏡的血尿が 1 例、CRP 上昇が 3 例であったが、いずれも中等度から軽度であった。ただし、重篤な有害事象 (副作用と判定) により 1 例が中止された (ヘモグロビン減少、嘔気、筋肉痛、倦怠感)。

薬物動態については、へ項を参照のこと。

#### 5) 海外用量設定試験

C 型慢性肝炎患者 (IFN 未治療例) における IFN  $\alpha$ -2b 単独療法と IFN  $\alpha$ -2b+リバビリン併用療法の比較検討試験 (海外での至適用量検討試験 (治験番号: C96-114))

欧米では、C 型肝炎の IFN 治療後再燃例及び未治療例に対して計 4 試験が実施され、IFN  $\alpha$ -2b 単独投与に比しリバビリン 1 日 1000 又は 1200mg (被験者の体重により選択) と IFN  $\alpha$ -2b 併用投与が C 型肝炎ウイルスの陰性化に対して有意に高い効果を示した。この結果を受けて、リバビリンのより低用量における有効性及び安全性が、1000 又は 1200mg 群との比較により検討された。IFN 未治療の C 型慢性肝炎患者を対象に、IFN  $\alpha$ -2b+リバビリン群 (以下の 4 群、I/R(400)群: IFN  $\alpha$ -2b 300 万 IU+リバビリン 400mg 併用投与群、I/R(600)群: IFN  $\alpha$ -2b 300 万 IU+リバビリン 600mg 併用投与群、I/R(800)群: IFN  $\alpha$ -2b 300 万 IU+リバビリン 800mg 併用投与群、I/R(1000/1200)群: IFN  $\alpha$ -2b 300 万 IU+リバビリン 1000 又は 1200mg 併用投与群) と I/P 群 (IFN  $\alpha$ -2b 300 万 IU+プラセボ) における安全性と有効性が検討された。

試験は二期に分けられており、第Ⅰ期はプラセボ投与群を含む全ての群への無作為割付による 24 週間投与、投与後観察期間 24 週間とされ、投与開始 4 週後のヘモグロビン濃度と HCV RNA 量の推移を基に、第Ⅱ期で検討するリバビリンの用量が決定された。第Ⅰ期には、228 例が無作為化割付され、投与を開始したのは 223 例であった。I/R (400) 群は 44 例、I/R (600) 群 44 例、I/R (800) 群 44 例、I/R (1000/1200) 群 46 例、I/P 群は 45 例であった。

投与群別 HCV RNA 量の推移は、投与開始後 48 時間はすべての投与群で類似していたが、それ以降投与後 4 週目まで用量依存的に HCV RNA 量は減少した。投与後 4 週目までの HCV RNA 量が最も減少したのは I/R (1000/1200) 群であり、次は I/R (800) 群であった。投与開始前からの減少量 (log10) は I/R (800) 群で -2.09、I/R (1000/1200) 群で -2.22 であった。投与群別ヘモグロビン濃度の推移は、リバビリンの用量依存的にヘモグロビン濃度の低下 (溶血) が見られ、投与開始前からの低下量は I/R (800) 群で 1.7g/dL、I/R (1000/1200) 群で 2.2g/dL であった。また、I/R (800) 群で 7%、I/R (1000/1200) 群で 32%の症例で 3g/dL を超えるヘモグロビン濃度の低下が見られた。

第Ⅱ期の投与量として、第Ⅰ期の投与開始後 4 週目の結果をもとにリバビリンの低用量群として 800mg/日が選択された。この用量は他の 400mg/日や 600mg/日に比較して、1000 又は 1200mg/日の HCV RNA 量の減少効果に近似していると共に、ヘモグロビン濃度の低下 (溶血) は 1000 又は 1200mg/日より少ないことから選択された。

第Ⅱ期では、第Ⅰ期で投与された I/R (800) 群、I/R (1000/1200) 群及び I/P 群の合計 135 例に加え、新たに 378 例が無作為化割付された (I/R (800) 群 128 例、I/R (1000/1200) 群 124 例及び I/P 群 126 例)。有効性及び安全性の評価は、第Ⅰ期の症例を加えた I/R (800) 群 172 例、I/R (1000/1200) 群 170 例及び I/P 群 171 例で行った。中止例は、それぞれ I/R (800) 群 21 例、I/R (1000/1200) 群 23 例、I/P 群 14 例であった。

I/R (800) 群、I/R (1000/1200) 群とも、I/P 群に比べすべての解析項目で有意に優っていた。I/R (1000/1200) 群は、投与終了時のウイルス消失率で 49%と I/R (800) 群の 45% を上回り、同様に投与終了後 24 週目の持続的ウイルス陰性化率で 27%と、I/R (800) 群の 23%を上回った。I/R (併用) 群で持続陰性化した症例の 82%~88%は投与後 4 週目に HCV RNA が陰性化していたが、投与後 12 週目で初めて HCV RNA が陰性化した症例で持続陰性化が得られた症例は、I/R (800) 群 26%に対し I/R (1000/1200) 群 43%であった。また、HCV genotype 1 で 200 万 copies/mL を超える症例に対しても、I/R (800) 群より I/R (1000/1200) 群の方が高い持続陰性化率が得られた。肝炎症のスコア (Knodell HAI スコア) の低下度についても、I/R (1000/1200) 群 (-5.0) は I/R (800) 群 (-4.4) より高く、肝線維化の改善度も I/R (800) 群 17%に比し I/R (1000/1200) 群 22%であった。

安全性について、有害事象の内容、程度及び頻度は従来 of 試験で見られたものと同様であり、リバビルン及び IFN  $\alpha$ -2b の両剤の安全性の特性をよく反映したものであった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、投与を制限するものではなかった。貧血により

中止した症例は I/R (800) 群にはなく、I/R (1000/1200) 群で 1%であった。中止症例も I/R (800) 群 10%、I/R (1000/1200) 群 13%と両群に違いはなかった。中止の最も大きな理由は精神神経障害であった。減量が必要であった症例の頻度は、I/R (800) 群 16%と I/R (1000/1200) 群 28%であった。貧血による減量は、I/R (800) 群 2%、I/R (1000/1200) 群 9%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は 3 つの投与群で類似しており、I/R (800) 群 14%、I/R (1000/1200) 群 9%及び I/P 群 9%であった。I/P 群で薬剤と因果関係のない spontaneous aortic dissection による死亡が 1 例認められた。心血管系や精神神経系の有害事象の発現頻度はそれぞれ I/R (800) 群で 7%、I/R (1000/1200) 群で 6%、I/R 群で 5%と、3 群とも低かった。

以上の第Ⅱ期の結果より、有効性では、I/R (800) 群と I/R (1000/1200) 群は I/P 群に比し有意に優れていたこと、I/R (1000/1200) 群は多くの有効性評価項目において I/R (800) 群より高かったこと、安全性の面では、I/R (800) 群及び I/R (1000/1200) 群はほぼ同等であり、I/R (800) 群が I/R (1000/1200) 群よりも高い安全性を有するとは言えなかったことから、I/R (1000/1200) 群は I/R (800) 群とほぼ同等の安全性を有し、若干高い有効性を有すると結論付けられた。

#### 6) 海外の臨床試験のまとめ (治験番号 : C95-144、I95-145、C95-132、I95-143)

C 型慢性肝炎患者において、再燃例を対象とした臨床試験 (C95-144、I95-145)、未治療例を対象とした臨床試験 (C95-132、I95-143) が、参考資料として提出された。

有効性においては、IFN  $\alpha$ -2b とリバビリンとの併用療法 (以下、併用療法) は IFN  $\alpha$ -2b 単独療法 (以下、単独療法) に比べ、未治療例・再燃例を問わず、また genotype やウイルス量に関係なくその有効性が増加した。特に genotype 1 あるいはウイルス量が 200 万 copies/mL を超えるものでは、単独療法との差が有意であった。肝組織に線維性架橋形成 (bridging fibrosis) のみられる場合でも、併用療法により有意な効果がみられた。HCV RNA の消失を認めた症例の 91~96%が ALT の持続正常化を示し、高い相関性がみられた。

安全性においては、併用療法によりみられた副作用はそれぞれの薬剤の単独投与時にみられるもので、特に併用することで相乗的に発現するものはないとされた。リバビリンに特徴的な副作用として溶血が認められているが、ヘモグロビン濃度の低下に対するプロトコールの規定に従うことでコントロールが可能であり、併用療法は安全性の面で単独療法に劣るものではないとされた。また、併用療法によりみられた副作用は全般に軽度又は中等度であり、C 型慢性肝炎における併用療法の安全性の支障となるような副作用はなかったと判断された。

#### (2) 審査センターでの審査の概要

審査センターでは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

## 1) 現状と各種ガイドライン

日本国内には、現在 100 万人から 200 万人の HCV ウイルス感染者が存在すると推定されており、将来、慢性肝炎、肝硬変を経て肝細胞癌に進行する可能性が高い（年率 7%とされている）。C 型慢性肝炎では持続感染が自然終息することはまれで、治療はウイルス血症を改善して疾患の進行を止め、肝硬変及び肝癌の発生を抑制することが目的となる。このことから、ウイルス排除は不可欠であり、多数の感染者が存在する現状においてその治療意義は大きく、社会的急務と考えられる。

C 型肝炎に対するガイドライン（コンセンサス）は、米国（NIH）、欧州（EASL）、アジア太平洋地域（APASL）から出されている。米国のガイドラインは、リバビリンが FDA で未承認の時に作成されているためリバビリンの投与に関する記載はないが、欧州とアジア太平洋地域のガイドラインでは、すでにその必要性を認めている。

アジア太平洋地域のガイドライン（*Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 825–841, 2000）では、IFN+リバビリン併用療法は C 型慢性肝炎未治療患者に対する初回治療法として最初に選択すべき治療法となっている。さらに、genotype 2 及び 3 並びに genotype 1 かつ低ウイルス量（ $2 \times 10^6$  virus equivalents/mL 以下）患者では 6 カ月、genotype 1 及び 4 の高ウイルス量（ $2 \times 10^6$  virus equivalents/mL 以上）患者では 12 カ月間の治療期間が必要であるとされている。また、従来最適とされた治療方法（IFN 300 万 IU/週 3 回、6 カ月間）で ETR（end of treatment response）と判定された後に再燃した患者に対する再治療の際の治療法としては、IFN（300 万 IU/週 3 回）とリバビリン（800～1200mg/日、体重で量を加減）の 6 カ月間の併用投与か、又は IFN 単独治療では、より強力な IFN 製剤を用いて高用量ないし長期間投与を行うべきであるとされている。

欧州のガイドライン（*Journal of Hepatology*, **30**, 956-961, 1999）では、禁忌患者を除く初回治療例には、IFN+リバビリン併用療法が行われるべきとされている。治療期間は genotype とウイルス量によって決定され、genotype 2 及び 3 の患者にはウイルス量に関係なく 6 カ月間投与が推奨されている。genotype 1 の患者に対しては低ウイルス量（200 万 copies/mL 未満）の場合 6 カ月間投与が、高ウイルス量（200 万 copies/mL 以上）の場合 12 カ月間投与が推奨されている。また、IFN 治療後の再燃例には、2 つの治療法が推奨されている。リバビリンが禁忌でない場合は 6 カ月間の IFN+リバビリン併用療法、又は 12 カ月間の高用量 IFN 療法（300 万 IU 又は  $9 \mu\text{g}$  を超える量を週 3 回投与）である。いずれの治療法においても投与 3 カ月後時点で HCV RNA を測定し、陽性の場合には投与を中止すべきであるとされている。なお、IFN 単独あるいは IFN+リバビリン併用療法に無効であった症例には、再治療が有効であるという明確なデータは存在しないとされている。

最近、英国のガイドライン（Clinical guidelines on the management of hepatitis C, *Gut*, vol 49, Suppl.I, 2001）が公表され、C 型慢性肝炎の未治療例及び IFN 単独治療後の再燃例の双方に対して、IFN+リバビリン併用療法が第一選択とされている。

## 2) 有効性について

### ① 『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の IFN 未治療例に対するリバビリンの投与について

審査センターは、国内で実施された臨床試験について、併用効果検討試験では再燃例患者を、用法・用量検討試験では genotype 1b かつ高ウイルス血症患者を対象としており、どちらも難治性の患者を対象としているが、今回の申請にあたって効能を特にこれら難治性の症例に限っていないことにつき、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、国内において『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の IFN 未治療例を対象とした臨床試験は実施していないが、本併用療法の安全性及び有効性について、以下のように推測することが可能であるとした。

安全性について、海外では IFN 未治療例を対象とした臨床試験 (*N. Eng. J. Med.*, **339**, 1485-1492, 1998、*Lancet*, **352**, 1426-32, 1998) 及び再燃症例を対象とした臨床試験 が実施されていることから、これらの結果を比較することにより、難治症例以外の患者に対する安全性を推測した。検討の結果、IFN 未治療例を対象とした臨床試験において相対的に高頻度に認められた有害事象は不眠、疲労、うつ、そう痒、食欲不振及び咳であったが、全体的に有害事象の質的な差異は認められず、中止に至る重篤な有害事象の頻度が高くなることはないと考えたと回答した。

また、有効性については、厚生省「非A非B型肝炎」研究班の成績（厚生省「非A非B型肝炎」研究班、平成7年研究報告、72-73、1995）として得られたC型慢性肝炎のうち『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の未治療例に対する IFN 単独療法後のウイルス持続陰性化率 47% (650/1396 例) から計算される IFN 無効例又は再燃例 53%と、提出された国内臨床試験において『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の IFN 治療無効例又は再燃例に対する IFN  $\alpha$ -2b+リバビリン併用療法におけるウイルス持続陰性化率 76.2% (16/21 例) から、無効・再燃例に対して併用療法を実施した場合の有効率は  $53 \times 76.2 =$  約 40%と予測され、IFN 単独療法の 47%に加えると合計 87%のウイルス持続陰性化が期待できると回答した。

以上の回答について審査センターは、有効性について期待的推測をもとに考察することには問題があると考えている。しかしながら、申請者が安全性を推測するために引用した未治療例に対する海外の臨床試験の結果を参考にすることの可否も含め、難治症例以外の症例を併用療法の対象とすることについて、専門協議を踏まえて判断したいと考えている。

### ②国内におけるリバビリン及び IFN $\alpha$ -2b の用量の妥当性について

審査センターは、今回の申請では国内におけるリバビリンの用量設定試験は行われていないことから、国内における用量設定の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外の大規模臨床試験で対象となった C 型慢性肝炎患者の平均体重は 77kg であり、最小投与量の 800mg/日と最大投与量の 1200mg/日を考慮すると、体重当たりのリ

バビリンの投与量は 10~16mg/kg となる。一方、国内で C 型慢性肝炎患者を対象に IFN  $\alpha$ -2b を用いて実施した治験における患者の平均体重が約 60kg であったことから、体重換算では 600~1000mg/日に相当すると考えたと回答した。そして、国内第 I 相試験において、リバビリン 1200mg 単回投与までの安全性は確認されていることから、C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験でリバビリン 600~1000mg/日を選択することは可能であると考えたが、IFN  $\alpha$ -2b の用法・用量が海外に比し高用量で初期に頻回投与することを考慮し、リバビリンの投与量についてはやや低い上限量を設定すべきと考え、体重が 60kg 以下の患者には 600mg/日 (3 カプセル/日)、60kg を超える患者には 800mg/日 (4 カプセル/日)、すなわちおおよそ 10~13mg/kg とすべきと決定したと回答した。IFN  $\alpha$ -2b の用量については、海外臨床試験では 300 万 IU 週 3 回投与と、日本の IFN 治療よりも低用量でかつ初期の連投期間を設けていないが、ウイルス陰性化に主眼をおくため、最低限の安全性を確保し、なおかつ最もウイルスを駆逐できると思われる用法・用量として国内で現在用いられている 600~1000 万 IU を 2 週間連日投与+22 週間週 3 回投与を選択したと回答した。

このようにリバビリンと IFN  $\alpha$ -2b では用量の設定に至る考え方が異なった点について審査センターが説明を求めたところ、申請者は、海外の試験の結果から、IFN  $\alpha$ -2b にリバビリンを併用した際に発生する副作用は相乗的ではないことを考慮して、可能な限り高い治療効果を検討するためにも IFN  $\alpha$ -2b の用法・用量は既存の治療法から変更する必要はないと判断したとし、リバビリンについては安全性上の制限 (ヘモグロビン減少による貧血) から体重換算で外挿すべきと考えたと回答した。また、さらに、これらの推論を基に用量を設定して治験を実施した結果、体重 1kg 当たりのリバビリン投与量と投与終了後 24 週間の持続的ウイルス陰性化率は、海外及び国内とも 10.6mg/kg を境として違いが見られ、体重 1kg 当たりの至適用量は同等と判断できたとした。安全性の面では、国内試験のヘモグロビン減少による減量症例率は 19.1%で海外の 5.6%に比べて高い数字であり、国内のヘモグロビン減少の重症度が 13mg/kg 超で悪化する傾向があるものの、これらは減量・中止基準を遵守することでコントロール可能であり、それ以外の副作用においてはリバビリンの用量増加に伴う重症度の悪化傾向は見られなかったことから、国内の用量設定、すなわち 800mg (60kg 超)、600mg (60kg 以下) は妥当と判断したと回答した。

以上の回答について、審査センターは用量設定の根拠としてほぼ妥当であると考えているが、体重が 60~62kg の患者では体重あたりのリバビリン用量が 13mg/kg を超えることになるため、安全面で問題となる可能性があることから、専門協議を踏まえて判断したいと考えている。

### ③リバビリンの服用方法について

審査センターは、リバビリンの用法・用量を「通常、成人には、リバビリンとして 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 を超える場合は 1

日 800mg、また体重 60kg 以下の場合は 1 日 600mg とする。」としているが、600mg (1 カプセル 200mg、3 カプセル) を 1 日 2 回に分けて服用する場合の用法について尋ねた。

申請者は、具体的な検討は行っていないが、リバビリンの半減期は約 300 時間と長く、蓄積率が高いため、1 日当たり投与量が同じであれば定常状態における  $C_{max}$  及びトラフ値は分割投与の影響を受けにくいことが考えられ、朝 200mg/夕 400mg 又は朝 400mg/夕 200mg のどちらを選択しても薬物動態的には大きな問題とはならないと判断すると回答した。また、海外臨床試験においてヘモグロビンの低下等によって 1 日 600mg に減量する際には朝 200mg/夕 400mg の用法とされていたこと、国内臨床試験においても、1 日 600mg の場合には、朝 200mg/夕 400mg の用法とされていたことから、国内外を問わず 1 日 600mg 投与の場合の有効性及び安全性は、朝 200mg/夕 400mg の分割投与においてのみ確認されているという状況を踏まえ、用法・用量に「なお、投与量を 1 日 600mg とする場合は朝食後 200mg、夕食後 400mg の服薬とする。」と追加記載すると回答した。

審査センターは、これを了承した。

#### ④併用療法の作用機序について

審査センターは、リバビリンの単独療法は有効でないとする根拠及び既存の IFN 療法に対するリバビリンの併用効果の作用機序について尋ねた。

申請者は、リバビリン単独療法の C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス作用は、投与期間中不変か低下傾向を示す程度の弱いものであり、HCV RNA の陰性化は投与終了後、投与期間中ともほとんど認められないと報告されていることから (*Hepatology*, **16**, 649-654, 1992、*J. Hepatol.*, **25**, 591-598, 1996、*Hepatology*, **26**, 473-477, 1997、*Ann. Intern. Med.*, **123**, 897-903, 1995 など)、IFN  $\alpha$ -2b+リバビリンの併用効果は、相加作用でなく相乗作用によるものと推察されると回答した。また、IFN  $\alpha$  とリバビリンの併用がウイルスによる細胞障害抑制に相乗効果をもたらすことは、*in vitro* で確認されていると回答した (MDBK 細胞に対する BVDV 感染試験、ホ項参照)。

#### ⑤肝組織検査の必要性について

審査センターは、有効性を規定する因子としての組織学的進展度を確認するため、リバビリン併用療法前検査として肝組織検査を必須とする必要があるか、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、臨床試験において治験薬投与開始前に肝組織検査を実施した目的は、線維化の程度と効果の関係を調べるため及び肝硬変を確実に除外するためであり、治療上の必要性からではなかったとし、さらに、IFN  $\alpha$ -2b+リバビリン併用療法の効果は肝線維化が進行した症例でも認められていることから、特に肝生検を実施して治療方針を決める必要はないと回答した。また、専門家による意見として、肝生検の目的は組織学的に慢性肝炎と診断するためであるが、実際の医療現場では血液及び生化学的検査並びに画像診断で慢性

肝炎を診断すること（肝硬変の除外）は十分可能であり、IFN  $\alpha$ -2b 単独療法でも肝生検は不要とされていることから、リバビリン併用療法に際して事前に実施する必要はない、さらに、血小板と肝予備能から慢性肝炎と肝硬変の判別は可能であり、肝組織検査のリスクを考えると必ずしも必須にする必要はないと考え、広く一般にリバビリン併用療法が利用されることを切望する、との意見を紹介した。審査センターは、肝組織検査の必要性については、専門協議を踏まえて、判断したいと考えている。

#### ⑥HCV-RNA 定量法の国内外の差異について

審査センターは、HCV-RNA 定量法につき、高ウイルス量の定義は海外と同等か尋ねた。申請者は、国内臨床試験で用いた測定方法（b-DNA probe 法）と海外臨床試験で用いた測定方法（q-PCR 法）では高い相関性（ $r=0.7446$ 、 $p<0.001$ 、 $n=260$ ）を示すことが報告されていること、回帰直線より b-DNA probe 法で 1Meq./mL は q-PCR 法で 100 万 copies/mL に相当すると予測されることから、b-DNA probe 法で 1.0Meq./mL は海外臨床試験で用いられた q-PCR 法で 200 万 copies/mL と大きな差異はないと回答した。また、国内と海外において IFN 治療効果との関連を検討する際の HCV RNA 量の区分はよく一致しており、高ウイルス量とは、RT-PCR 法で 100k copies/mL、b-DNA probe 法で 1.0Meq./mL、q-PCR 法で 200 万 copies/mL を境界として問題ないとした。審査センターは、国内及び海外試験で境界値とされたウイルス量は換算式を利用しては一致しないが、測定法が半定量的であり精度に問題があること及び血中ウイルス量は生物学的に変動することを考慮すると、国内及び海外の試験で用いられた区分に大きな差異はないとする申請者の説明は妥当と判断した。この判断につき、専門協議において確認したいと考えている。

#### ⑦FAS と PPS の乖離について

国内で実施された併用効果検討試験の有効性解析対象（FAS）の症例数及び計画書に合致する対象（PPS）の症例数はそれぞれ 122 例、73 例であり、用法・用量検討試験における FAS 及び PPS の症例数はそれぞれ 266 例及び 137 例と 2 つの解析対象の症例数間に大きな乖離がみられた。このため、審査センターは PPS で除外された症例の詳細について説明するよう求め、申請者は除外内容について概要に記載すると回答した。また、審査センターは、PPS における解析結果及び FAS と PPS におけるウイルス量の経時推移を示すよう求めた。

PPS 解析の結果について申請者は、有効率では、併用効果検討試験において A 層（『genotype 1b かつ高ウイルス量』）が I/R 群 3.8%、I/P 群 0%、B 層（『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外）が I/R 群 84.6%、I/P 群 33.3%で、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で有意に優れており（ $p=0.007$ ）、また、用法・用量検討試験では、最尤推定値が算出できなかったため Cochran-Mantel-Haenszel 検定に変更して解析を実施した結果、IL/R 群+IH/R 群、IL/R 群及び IH/R 群は IH/P 群に比較してそれぞれ有意に優れていた（そ

れぞれ  $p=0.001$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.003$ ) とし、PPS 解析の結果は FAS 解析の結果と同様で、両解析の結論に相違はなかったと回答した。

審査センターは、有効率の経時推移が FAS と PPS との間に大きな違いがないことを確認し、この回答を了承した。

また、FAS と PPS の症例数の乖離の一つの理由として、併用効果検討試験、用法・用量検討試験ともに、併用禁止薬を原疾患治療の目的で投与した症例が多いことが上げられていたため、審査センターは、併用禁止薬を投与せざるを得なかった理由と該当症例の経緯を求めると共に、これらが結果にどのように影響を与えたのか検討を求めた。

申請者は、併用禁止薬を使用した症例について、投与群、使用した併用禁止薬、使用時期、直前の ALT の値を提出した。また、解析結果への影響については、治験実施計画書の規定により、これらの症例は全てウイルス血症改善度、ALT 改善度を判定不能とし、解析上は無効例として取り扱っているが、HCV に効果のある薬剤は IFN だけであり、ウイルス排除効果に対する併用禁止薬の使用の影響はないと判断すると回答した。そして、併用禁止薬の多くは、ALT の上昇を伴う肝機能の悪化が見られた時にその改善を期待して使用されていることから、併用禁止薬の規定に違反した症例が ALT 改善効果にどの程度影響したのかを別途検討するため、これらの逸脱症例を FAS 解析対象から除外した残りの症例について解析を行った結果は、FAS 解析の結果に一致したと回答した。

審査センターは、該当する各症例についてウイルス量と ALT の経時変化を示すように求めた結果、併用薬投与による ALT の改善が、必ずしもウイルス量に依存していないことを確認し、本回答を了承した。

### 3) 安全性について

#### ①国内臨床試験で認められた副作用について

国内臨床試験 において、その安全性は以下のようにまとめられた。リバビリンの投与を受けた全症例 246 例 (薬物動態試験 28 例の副作用については今回の集計から除外) における副作用を集計したところ、自他覚的随伴症状の副作用発現率が 50 %を超えたものは、発熱、倦怠 (感)、頭痛、食欲不振、関節痛、発疹であった。このうち、発疹以外は IFN  $\alpha$  -2b 単独投与でも発現率が 50 %を超えた。一方、単独投与に比較してリバビリン併用投与で高頻度に見られたもの (発現頻度が 10%以上で、IFN  $\alpha$  -2b 単独投与の発現頻度の 2 倍以上あるいは差が 10%以上) は、そう痒 (症)、発疹、脱毛 (症) であった。程度に関しては併用投与と単独投与との間に大きな相違はなかった。臨床検査値に関連する副作用の発現率が 50%を超えたものは、白血球減少 (症)、好中球減少、血小板減少 (症)、ヘモグロビン減少、網赤血球増多、ヘマトクリット値減少、鉄代謝障害であった。このうち、IFN  $\alpha$  -2b 単独投与でも 50 %を超えたものは、血小板減少、好中球減少、白血球減少 (症) であった。一方、単独投与に比較してリバビリン併用投与で高頻度に見られたもの (発現頻度が 10%以上で、IFN  $\alpha$  -2b 単独投与の発現頻度の 2 倍以上あるいは差が 10%以

上)は、白血球減少(症)、ヘモグロビン減少、網赤血球増多、ヘマトクリット値減少、赤血球減少、鉄代謝障害、ビリルビン値上昇、血清鉄上昇、間接ビリルビン上昇、高尿酸血症、直接ビリルビン上昇であり、主として白血球減少(症)とリバビリンの赤血球障害に起因するものであった。リバビリンの特徴的な副作用であるヘモグロビン減少による減量例は246例中47例(19.1%)であり、そのうち中止に至った症例は13例(5.3%)であった(ただし、中止理由はヘモグロビン減少以外にも含む)。なお、減量せずに中止された症例は2例であった。中止によりヘモグロビン値は回復し、その他の処置を必要とした症例は無かった。白血球減少はIFN単独投与でも高頻度に見られるが、リバビリンとの併用により発現率が増加した。また投与終了時点での白血球数はIFN単独投与で約 $4,100/\text{mm}^3$ であったのに対し、リバビリン併用では約 $3,300/\text{mm}^3$ と低い値を示した。白血球減少による中止例は1例認められた。この症例は、投与開始4週目と16週目に白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ と最低値になり、2週目から中止時まで $3,000/\text{mm}^3$ 以下で推移したが、投与中止後約2週でほぼ投与前値に回復し、その他の処置を必要としなかった。

## ②健常人における反復投与試験が行われていないことについて

第I相試験において、リバビリン200~1200mgの単回投与のみが検討され、反復投与試験が実施されなかったことについて、審査センターは、非臨床試験において生殖器への影響が認められたこと、遺伝毒性試験が陽性であったことなどからリバビリンの強い毒性は明らかであるとして、倫理的問題から健常人における反復投与を実施しなかったとの申請者の判断を理解した。

## ③ヘモグロビン減少、網赤血球増加の機序について

審査センターは、併用効果検討試験で、併用治療群の方が重篤な有害事象が多く、特にリバビリンの有害事象としてIFN $\alpha$ -2b単独治療ではほとんど認められないヘモグロビン減少及び網赤血球増加(赤血球障害、いわゆる溶血性貧血)が、リバビリン併用療法では高頻度で出現する特徴があるが、これらに対するリバビリンの作用機序、また、可逆性の有無と造血能に対する影響(骨髄に対する影響)はないか、申請者に尋ねた。

申請者は、網赤血球の増加は、貧血に対する正常な代償性応答と見なされ、造血能が正常である結果と考えられると回答した。そして、サルにリバビリン15mg/kgを10日間筋注した試験結果から、リバビリンによる貧血は赤芽球幹細胞への作用によるものではなく、可逆的な骨髄からの赤血球の遊離阻害、赤芽球系の前駆細胞の成熟阻害又は血管外溶血によるものと推定され、サルの赤血球の寿命は正常では約95日であったのに対し、リバビリン投与後概算で約60日に短縮していると考えられると回答した。さらに、サルにIFN $\alpha$ -2bとリバビリンを1カ月間併用投与した試験では、休薬後約4週間でヘモグロビン値は正常化しており、臨床試験においても、投与開始後4週間までにヘモグロビンが減少し、その後定常状態に達し、それと併行して代償性の網赤血球増加が認められ、投与終了後は全

での患者で4~8週目頃にヘモグロビン値の回復が認められていることから、サルの試験でみられた様にヒトにおいてもリバビリン投与後に赤血球寿命の短縮がおり、投与終了後に正常化しているものと思われると回答した。つまり、可逆的で骨髄への影響はないとした。

審査センターは、示された試験結果については了解するが、IFNにおいて骨髄抑制が発現することが知られており、リバビリン併用例についても海外で再生不良性貧血の症例が報告されていること、さらに、国内臨床試験において併用群で白血球減少が高率に認められていることから、本併用療法において骨髄抑制が発生する可能性を否定することはできないと考えており、注意喚起等必要な対策をとり、安全性に充分注意を払う必要があると考えている。なお、米国のリバビリンの添付文書には、IFN  $\alpha$ -2b との併用療法における骨髄抑制について、「警告」欄に記載されている。

また、審査センターは、ヘモグロビン減少によるリバビリンの減量が併用効果検討試験で24.6% (15/61例)、用法・用量検討試験で17.4% (32/184例) みられているため、ヘモグロビン減少による治験薬の減量の基準が適切であったかどうかについて、更に申請者に説明を求めた。

申請者は、今回の臨床試験では、海外での臨床試験で用いられたヘモグロビン値を指標としてリバビリン及びIFN  $\alpha$ -2b の減量・中止基準を設けたとし、海外の臨床試験では、ヘモグロビン値10g/dLという基準は、治験薬の中止後にもみられるリバビリンの残存効果や長い半減期を考慮して選択されたもの、つまり、輸血が必要になる前に治験薬投与を中止しても、その後も更にヘモグロビン値がある程度下がることから、ヘモグロビン値10g/dLでリバビリンの投与量を減量すれば、輸血や治験薬の投与中止を避けることができる基準と考えたと回答した。そして、今回結果的にリバビリンを200mg/日減量した症例においてはヘモグロビン値は回復しており、また、ウイルスの持続陰性化が認められた症例があったことから、減量基準は妥当であったと考えたと回答した。審査センターは、以上の回答を妥当と判断した。

#### ④呼吸困難、喀痰の傾向について

審査センターは、有害事象のうち、呼吸困難及び喀痰増加は、IFN  $\alpha$ -2b+リバビリン併用群で、IFN  $\alpha$ -2b 単独群よりも頻度が多く、かつ、併用効果検討試験と用法・用量検討試験の両試験で同様の傾向がみられているが、それについてどのように解釈するか尋ねた。

申請者は、リバビリン併用群において呼吸困難は12.2% (30/246例) に認められ、単独群では2.6% (4/152例) であったと回答した。また、喀痰増加はそれぞれ8.1% (20/246例)、2.6% (4/152例) であったとし、呼吸困難が認められた併用群30例の内訳は、呼吸困難6例、息切れ24例で、単独群の4例の内訳は、呼吸困難1例、息切れ3例であり、併用群では単独群に比較して呼吸困難、息切れの発現頻度が高く見られたとした。そして、

併用群ではヘモグロビン減少がほとんどの症例に認められていることから、これらの有害事象は、リバビリンが引き起こす赤血球障害に関連があると考えられ、このうちリバビリンの投与が中止されたのは、息切れの 1 症例で、その他の処置は行われずに発現から 127 日目に消失し、また、これ以外の症例においても、そのほとんどが無処置で消失し、両群とも重症度はほとんどが軽度であったと回答した。また、喀痰増加が認められた併用群 20 例の内訳は、喀痰増加 16 例、痰 4 例であり、単独群では喀痰増加 3 例、痰 1 例で、痰も含めた喀痰増加は、程度は軽いものの、併用群で単独群より発現頻度が高かったと回答した。審査センターは、呼吸器疾患に関する注意喚起の必要性について、専門協議における議論を参考にしたいと考えている。

#### ⑤重篤な副作用の詳細について

審査センターは、海外における重篤な副作用のうち、自殺を除いた死亡例につき、特に循環器系疾患について申請者にその詳細を尋ねた。

申請者は、海外臨床試験において IFN $\alpha$ -2b とリバビリンが併用投与された総計 3126 例中 4 例(0.13%)で死亡例としての報告があり、そのうち循環器系以外の理由により死亡した症例数は 3 例(0.10%)、循環器系疾患で死亡した症例数は 1 例(0.03%)であったと回答した。循環器系疾患による死亡例は心筋梗塞と診断されており、本症例は 56 歳の肥満男性で、糖尿病、高血圧を合併し、心筋梗塞、狭心症、薬物乱用の既往があり、IFN $\alpha$ -2b+リバビリン併用投与開始 1 カ月で貧血を発現(最低値は 9.3g/dL)したため、リバビリンを半量に減量したが、その 3 カ月投与後に心筋梗塞を発現し、死亡した。薬剤投与中の死亡であり関連性については否定できなかったと回答した。海外臨床試験において IFN $\alpha$ -2b とリバビリンを併用投与された総計 3126 例中、循環器系の副作用による死亡は 1 例(0.03%)で、高い頻度ではないと考えるが、リバビリンの主たる副作用である貧血による心機能及び心血管系への影響は否定できないことから、注意喚起を行うと回答した。審査センターは、これを了承した。

#### ⑥禁忌の項におけるクレアチンクリアランスの設定根拠について

海外の腎障害患者における薬物動態試験から、リバビリン体内動態は腎障害の程度に大きく影響を受けることが認められており、審査センターは腎障害患者に対する使用の指針が適切に設定されているかについて、申請者の見解を求めた。この項目に関する詳細は、へ項 7)「腎障害患者における薬物動態(海外臨床試験)」を参照のこと。

#### ⑦生殖毒性について

審査センターは、反復投与による生殖毒性に関して、治験中の安全性確保について、また、販売後の情報提供について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、治験では女性被験者のうち妊娠可能な被験者に対して、投与直前、投与 12 週、

24 週、投与終了後 12 週、24 週の時点において、一般の妊娠検査薬を用いて妊娠の有無を、また、治験終了後、治験責任医師に対して男性被験者の性的パートナーにおける妊娠・出産の有無を調査したと回答した。その結果、併用効果検討試験において 1 例が、投与終了後約 1 年 9 カ月後に性的パートナーが自然分娩にて出産したが、新生児に異常は認められなかったと回答した。

また、販売後についても、既に添付文書には禁忌として記載しているが、これとは別に、リバビリンの生殖毒性に関する情報の提供、避妊の徹底、万が一妊娠が判明した場合の対応等について十分に医師と相談するよう呼びかけるため、患者用リーフレットを作成し、医療機関、薬局に提供すると回答した。審査センターは本回答を了承した。

#### ⑧特別な対象での安全性の検討

高齢者、小児及び妊婦・産婦・授乳婦などの特別な対象における安全性の検討は行われていないが、添付文書（案）では、禁忌として妊婦（可能性のある人を含む）及び授乳婦が設定されている。

審査センターは、リバビリンの生殖毒性を考慮するとき、これらは適切に設定されていると判断したが、高齢者についても注意が必要と考えられたため、特別な注意は必要ではないか申請者に尋ねた。申請者は、高齢者では一般的に腎機能が低下していること、腎機能の低下によりリバビリンの血中濃度が増大する恐れがあることから、新たに「高齢者」に関する項を設け、慎重な投与が必要である旨を記載すると回答し、審査センターはこれを了承した。なお、腎機能障害時のリバビルン体内動態に関する詳細はへ項 7)を参照のこと。

#### 4) 添付文書（案）について

①男性患者でそのパートナーが妊婦又は妊娠している可能性のある人を投与禁忌としている理由について

審査センターは、添付文書の禁忌の項に「男性患者でそのパートナーが妊婦又は妊娠している可能性のある人」の記載があることに関し、「パートナーが妊娠中の男性は治療が受けられない」と解釈されるため、これについて申請者の見解を尋ねた。

申請者は、ドイツのように避妊方法等を記載してリバビリンの投与を認めるよりも、米国のように「男性患者でそのパートナーが妊婦又は妊娠している可能性のある人」について投与禁忌とし、警告欄に記載する方がより注意を喚起できるものと考えたと回答した。また、C型慢性肝炎は、慢性肝炎の症状が長期的に持続し、その後肝硬変を経て肝細胞癌に移行するが、それぞれの進行段階に至る期間は 10 年、20 年、30 年と言われ、肝硬変に至っていないC型慢性肝炎の患者では、「男性患者でそのパートナーが妊婦又は妊娠している可能性のある人」に関しては、肝機能異常等に対する対症療法をし、パートナーの出産を確認するまで IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法の開始を待機しても、臨床で大きな問題は

ないものと考えたと回答した。対象となる患者への対処の方法については、専門協議を踏まえて、判断したいと考えている。

### ②IFN $\alpha$ -2b を単独使用する場合について

審査センターは、IFN  $\alpha$ -2b を単独投与で使用するのどのようなときが想定されるか、尋ねた。

申請者は、リバビリンの成分又は他のヌクレオシドアナログに対し過敏症の既往歴のある患者、コントロールの困難な心疾患のある患者、異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者及び慢性腎不全あるいはクレアチニンクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害を有する患者の場合、単独投与となると回答した。なお、妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人及び、男性患者でそのパートナーが妊婦又は妊娠している可能性のある場合には、患者の出産後、授乳終了あるいは中止後に、あるいはパートナーの出産が確認された後は、リバビリンの併用療法の適用を第一に考慮すべきであると回答した。

### ③副作用の記載方法について

審査センターは、提出された IFN  $\alpha$ -2b の添付文書（案）において、副作用欄の記載がリバビリンと併用投与した場合について記載されていたため、IFN  $\alpha$ -2b 単独投与の場合を中心に記載するように求め、適切に反映されたことを確認した。

## 3. 総合評価

審査センターでは、提出された資料から、本申請について以下の問題点があると考えている。

- ・ 2つの国内試験（併用効果検討試験、用法・用量検討試験）では、プロトコール逸脱症例が非常に多い
- ・ 未治療の『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の症例に対する有効性及び安全性が検討されていない
- ・ 日本人を対象としたリバビリンの用量設定試験が実施されていない
- ・ 参考資料としている海外臨床試験ではリバビリン、IFN  $\alpha$ -2b 共に国内と用量が異なる

上記の点に加え、国内での患者を対象とした臨床試験は薬物動態試験も加えて合計 3 試験と限られていること、及び海外臨床試験における IFN  $\alpha$ -2b の投与量は 300 万 IU であり、国内で予定される投与量より低用量の結果であることを考慮すると、申請された用法・用量における安全性情報は充分集積されたとは考えられない。

しかしながら、本併用療法の対象疾患が、より有効な治療法の提供が社会的急務とされる C 型慢性肝炎であることを踏まえ、以下の点を考慮することにより、提出された資料に

基づいて本併用療法を承認することは可能ではないかと考えている。

- 2つの国内臨床試験で、主要評価項目である投与終了24週後のHCV-RNA陰性化率がIFN $\alpha$ -2b単独に比べリバビリンとの併用で有意に高いことが示され、このことは参考資料として提出された海外の臨床試験結果と一致している
- 『genotype 1b かつ高ウイルス量』並びに再燃例等の難治療症例に対しても、IFN $\alpha$ -2b + リバビリン併用療法は有効なことが示された
- 併用療法では、IFN $\alpha$ -2b単独治療ではほとんど認められないヘモグロビン減少及び網赤血球増加（赤血球障害、いわゆる溶血性貧血）が高頻度で出現する特徴があるが、十分な注意を行い適切な減量、中止を実施すれば回復することが確認されている
- 安全性に関して、ヘモグロビン減少以外に、IFN $\alpha$ -2b単独療法と比べて質・量とも特に大きな違いが見られない

平成 13 年 9 月 18 日

## 審査報告 (2)

### 1. 申請品目

[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 13 年 4 月 27 日

[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 13 年 4 月 27 日

### 2. 審査の概要

審査センターは、主として以下の点を中心に申請者に回答を求め、専門委員との協議を踏まえて検討を行った。

#### (1) 規格及び試験方法に関する資料について

審査センターは製剤の試験方法に水分が設定されている理由について申請者に尋ねたところ、安定性試験の結果水分量に変化が認められなかったことを踏まえ、本規格を削除すると回答され、審査センターはこれを了承した。

#### (2) 安定性に関する資料について

申請者より、製剤の長期保存試験における 18 カ月保存時 (PTP 包装) の試験成績が提出された。いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかったことから、申請者は PTP 包装製剤の有効期間を 18 カ月に延長するとした。審査センターは有効期間の設定について、妥当と判断した。なお、PTP 包装品の長期保存試験は 36 カ月まで継続中であるとされている。

#### (3) 毒性に関する資料について

ラット 30 日間投与毒性試験の 160 及び 320mg/kg 投与群に発生した心筋症について、審査センターは、これをヒトの心筋症とは関係せず、ラットにリバビリンの高投与量を投与したために発生した現象であるとする事について、申請者に引き続き説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

これらの投与量群では、消化管をはじめとする全身に形態学的変化が認められており、胃腸管から侵入した細菌が分泌した内毒素が敗血症性ショックを引き起こしたものと推察される。WHO の分類によると、心筋症には①原因不明の特発性心筋症、及び②病的状態に合併してみられる特定心筋疾患があるとされ、リバビリンの高投与量を投与したラットに認められた現象は、後者に分類される菌血症及び敗血症性ショックによって誘発された心筋症と極めて類似していることから、リバビリンの毒性、ショック、感染、炎症、組織の損傷及び修復が複雑に関連して発生したものと考えられる。また、イヌやサルでは心筋症の発生が見られなかった点については、ラットでは自然発生的に心筋症が発生する事が報告されており、種差によるものと考えられる、と回答した。

審査センターはこの回答を了承した。

#### (4) 薬理に関する資料について

専門委員より、リバビリンはウイルスの RNA に変異を起こすことによりウイルスの増殖を抑制することが確認されているが、ウイルス陰性化後も変異を起こしたウイルスは体内から完全に駆逐されているとは考えられず、特に無効例において、肝細胞中に残存する変異ウイルスが体内でどのような挙動を示すかについて検討されていない点を指摘された。審査センターは、併用療法無効症例について体内に残存するウイルスの変異の有無及びその性質等が明らかにされていないことから、申請者に対して市販後調査等で調査を実施することについて検討するよう求めた。申請者はこれに対し、以下のように回答した。

C 型肝炎患者の肝組織ウイルス感染率には諸説あり、Lau ら (*J. Hepatol.*, **24**, 48, 1996) は *in situ hybridization* 法及び抗体検出法を用いた検討で、感染率は実質細胞についてそれぞれ 5% 及び 10% としている。感染率は肝炎の組織学的活性指標によって著しく異なり、ヒトの C 型慢性肝炎では電子顕微鏡による検査でウイルスを検出できなかったことが報告されている (*Hepatology*, **28**, 573, 1998)。さらに、ウイルスの *population* を確認するためには、投与期間を通じてウイルスの変異を経時的かつ定量的に検出しゲノムの塩基配列を決定する必要があると思われるが、ゲノムの変異部位は固定されていないと考えられるため、ゲノム全長について解析を実施する必要がある。したがって、変異の誘導される速度を解析するためには、高速かつ大規模にゲノム全長にわたる塩基配列を決定するための技術が必要となることから、現時点では技術的に実施は困難である。また、肝生検の反復実施には部位からの出血など、患者に対する危険も伴う。なお、併用療法無効例においては、感染性を保持した変異ウイルスが細胞中及び血中に存在すると考えられるが、この様な変異ウイルスの病態に及ぼす影響については現時点では明らかではない。しかしながら、C 型慢性肝炎ではその自然経過において多種多様なウイルスの *population* が出現することが明らかになっているにも関わらず、病態の悪化（劇症化、肝硬変・肝癌への進展促進）に関わる *population* は現時点において不明である。

審査センターは、現段階では技術的に実施が困難であるとする申請者の回答を了承した。

## (5) 臨床に関する資料について

### 1) 国内臨床試験の質について

今回提出された国内臨床試験成績において PPS 除外症例が約 5 割にも上ることについて、専門委員より、国内試験の質は極めて悪いとの指摘がなされた。PPS 除外症例の主たる原因はエントリー基準に関する検査の未実施によるもの及び併用薬の規定に関するものである。医薬品機構による GCP 調査においてもモニタリングの不備が指摘されており、申請者の治験に対する体制に係る問題であると判断されている。しかしながら、欧米での臨床成績はほぼ確立していること、国内での成績もこれと矛盾するものではなく、治験内容を通覧して PPS 除外症例の取扱いによって結論が大きく変更されるような問題点も指摘できないことから、この試験成績を否定することは難しいとの結論に達した。審査センターは、専門委員からも治験の質について厳しい意見が出されたことを申請者に伝え、申請者を厳重に注意し、今後改善を求めるということで、医療上の必要性もあり、国内の試験成績を了承することとした。

### 2) 本併用療法における用法・用量の設定について

#### ①海外臨床試験成績の取扱いについて

本申請において、海外で実施されたリバビリンの用法・用量設定試験は参考資料として提出されている。審査センターは、本試験は IFN  $\alpha$ -2b の用法・用量が国内で申請された用法・用量と異なることからあくまでも参考資料の位置付けと考えている。海外及び国内の薬物動態の評価により両者の体内動態がほぼ同等であると判断できるため、海外のリバビリンの用法・用量試験を参考とし国内で実施された用法・用量における試験成績を評価することは可能と判断した。

#### ②リバビルン及び IFN $\alpha$ -2b の用法・用量について

国内でリバビリンの用法・用量検討試験が実施されずに用法・用量が設定されたことについて、専門委員より、リバビリンの体内動態に差がないとすると、体重換算により用量を設定したことは妥当と考えるとの意見が出されたが、その一方で、海外では IFN  $\alpha$ -2b の用量が異なることから、海外の成績をそのまま利用することには問題があるのではないかとの意見も出された。さらに、申請時のリバビリンの用量は体重 60kg を境に 2 段階に設定されているが、60kg 付近は国内で最も患者が集中する部分であることから、ここで区切るとは医療現場の混乱を招き適切ではないとの意見も出された。また、安全性を考慮すると、65kg 未満に対する投与量を 600mg とする方が適切なのではないかとの意見も出された。

審査センターは、体重によるリバビルン投与量は臨床試験では 1 通りの組合せしか実施されていないため、臨床現場の現状を考慮するとしても、その区切りを変更するだけの有効性・安全性に関する根拠は示されていないことから、リバビリンの用量を変更することは

困難と判断した。一方、この区切りが設定された根拠となる情報、即ちリバビリンの投与量が 13mg/kg を超えるとヘモグロビン減少の発現率が上昇することを情報提供し、実際の現場で副作用の程度を見ながら適宜減量することで安全性を確保することとした。

以上の専門委員の意見を参考に、審査センターは、海外との臨床試験と比べ、有効性・安全性に差異がないことを踏まえ、申請の用法・用量は妥当として差し支えないと判断した。

### 3) 未治療の『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の患者の取扱いについて

今回の申請にあたって提出された資料において、国内の未治療の『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の患者を対象とした試験は実施されておらず、これらの患者群を本併用療法の対象とすることについて、専門委員からは 2 つの意見が提示された。一つはこれらの症例に対するリバビリン併用による上乘せ効果は検討されておらず、併用により発現する副作用を考慮すると、治験の対象とならなかった症例群までも対象に含めるべきではないとする意見であった。一方の意見として、有害事象の発生が問題とならない程度であれば、海外の試験成績 において、genotype 1 以外の症例において 53~86%の有効率が得られていることから、国内における genotype 1 以外に対する IFN $\alpha$  単独療法の有効率（一般に 6 割程度とされている）を踏まえると、有効率の上昇が期待でき、また、IFN $\alpha$  単独療法は長期間にわたり患者に身体的・経済的負担をかけるため、難治性であることを証明してから初めて併用療法を行うのでは患者の負担が大きい、とするものであった。

以上の専門委員の意見を参考に、審査センターは、添付文書に臨床成績を記載してこれらの症例群に対する併用療法の効果が不明であることを示すことを前提に、難治症例以外の患者も本併用療法の対象に含めることは可能と判断した。更に市販後において、genotype とウイルス量別の有効性及び安全性に係る成績を収集させることとした。

### 4) 本併用療法の安全性について

#### ①国内臨床試験で認められた副作用について

国内における薬物動態試験 の最終結果が報告されたことを踏まえ、患者を対象とした全ての国内臨床試験 における本併用療法の安全性について再度検討した。

リバビリンの投与を受けた全症例 271 例における副作用を集計したところ、IFN $\alpha$ -2b 単独投与に比較してリバビリン併用投与で高頻度に見られたもの（発現頻度が 10%以上で、IFN $\alpha$ -2b 単独投与との発現頻度の差が 10%以上）は、発疹（50.9%）、脱毛（症）（49.8%）、そう痒（症）（30.3%）、貧血（10.3%）であった。臨床検査値に関連する副作用の発現率では、単独投与に比較してリバビリン併用投与で高頻度に見られたもの（発現頻度が 10%以上で、IFN $\alpha$ -2b 単独投与との発現頻度の差が 10%以上）は、白血球減少（症）（86.7%）、ヘモグロビン減少（63.1%）、鉄代謝障害（55.0%）、ヘマトクリット値減少（54.2%）、赤血球減少（51.3%）、高尿酸血症（19.6%）、ビリルビン値上昇（17.0%）、間接ビリルビン上昇

(14.8%)であり、これらのうち発現率が50%を超えたものは、白血球減少(症)、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、鉄代謝障害、赤血球減少であった。ヘモグロビン減少による減量例は、271例中57例(21.0%)であり、そのうち中止に至った症例は13例(4.8%)であった(ただし、中止理由はヘモグロビン減少以外も含む)。なお、減量せずに中止された症例は2例であった。中止によりヘモグロビン値は回復し、その他の処置を必要とした症例は無かった。

以上の結果より、併用により明らかに発現及び増加する副作用は、白血球減少とリバビリンの赤血球障害に起因するものであることが確認された。ヘモグロビン減少はIFN $\alpha$ -2b単独投与群ではほとんど発現が認められない併用投与特有の副作用であるが、休薬により回復性が見られていることから、併用療法に際しては適宜臨床検査を実施し、リバビリンの減量又は投与を中止するなどの対応が有効と考えられる。また、白血球減少はIFN $\alpha$ -2b単独投与でも高頻度に認められているが、併用によりその頻度が高まること、海外で再生不良性貧血の報告があることを考慮し、ヘモグロビン同様に適宜臨床検査を実施してリバビリン又はIFN $\alpha$ -2bの減量又は投与を中止するなど、注意が必要と考えられる。申請者は、＜用法・用量に関する使用上の注意＞に、ヘモグロビン並びに白血球数及び血小板数の減少が見られた際の減量・休薬基準を設け、注意を喚起している。審査センターは、これらの注意喚起を妥当と判断した。

## ②リバビリンの催奇形性等について

リバビリンには催奇形性があることが非臨床試験の結果より確認されていることから、リバビリン投与の禁忌又は注意が必要な対象について、妊娠前に本併用療法を施行し妊娠した結果胎児に異常を招く事態を予防することが最重要課題であると考えられた。また、専門委員より、添付文書(案)に「禁忌」対象として「妊婦又は妊娠している可能性のある女性をパートナーとする男性」が記載されていることについて、精液中にリバビリンが移行する可能性が否定できないとしても、コンドームを使用するなど女性がリバビリンに曝露されないような対策をとることで対応は可能である、本疾患の重篤性を考慮すると、明確な根拠なく禁忌で投与対象を制限することは好ましくない、との意見が出された。審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、禁忌対象から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性をパートナーとする男性」を外し、当該対象及び「妊娠する可能性のある女性及びその男性パートナー」に対する注意を促し、対応策に関する記述を添付文書に追加するよう求めた。

## ③悪性腫瘍について

本併用療法の副作用として、国内臨床試験において悪性腫瘍の発生が2例認められている。リバビリンは非臨床試験において変異原性が認められているが、DNAには取り込まれないことが薬理試験により確認されていること、がん原性試験ではいずれも陰性であったこと

など、リバビリンと悪性腫瘍の発生に関する直接の関連を示唆する資料は、現時点では提出されていない。審査センターは、癌の発生について添付文書の副作用欄に記載した上で、市販後において安全性に係る情報を収集するよう指示することとした。

#### ④呼吸器系副作用について

審査センターは、国内の治験において、併用群では IFN $\alpha$ -2b 単独群に対し呼吸器系副作用の発現が高かったことから、呼吸器系疾患に対し、特別な注意が必要であるか、専門委員に意見を求めた。専門委員は、ヘモグロビン値が 10g/dL 程度までの徐々に進行した貧血では呼吸困難や息切れを示すことは通常有り得ず、まして貧血で喀痰の増加はないため、呼吸器症状は貧血と別の併用による副作用と考えられ、IFN $\alpha$  では間質性肺炎の発現が知られていることも考慮すると、注意喚起の必要性を感じるとの意見が出された。審査センターは、呼吸困難及び喀痰増加について、【使用上の注意】の副作用の欄に重大な副作用として記載するよう求めた。

#### 5) C型慢性肝炎の治療における本併用療法の位置付けについて

申請者は、海外のガイドラインを引用するなどして、本併用療法を IFN $\alpha$ -2b を使用する C 型慢性肝炎の治療において第一選択としたいとの考えを示している。審査センターは、上述のように国内の臨床試験において全ての C 型慢性肝炎患者に対するリバビリンの併用効果が示されているわけではないこと、並びに併用により貧血など新たな副作用が発現することを考慮すると、現段階で全ての C 型慢性肝炎に対する第一選択と定めるには情報が不足しており、IFN $\alpha$ -2b 単独療法か併用療法かの選択は、添付文書に示した臨床試験成績を参考に、個別の症例について臨床現場で判断されるべきであると判断した。この判断は専門委員からも支持された。

#### 6) 投与前の肝組織検査の必要性について

今回の臨床試験では肝硬変の患者は対象とされていないことから、肝硬変の患者に対する有効性・安全性は不明であり、市販後において併用療法実施前に肝生検を実施して鑑別を実施する必要性について専門委員の意見を求めた。専門委員は、今日では臨床的なパラメータを基にある程度肝の線維化の程度や肝硬変の有無は推定できるとされているので、生検は不要と考える、との意見が出された。ただし、肝生検の実施を義務づけないものの本併用療法の実施は肝臓の専門医によることが必要であるとは考えているとされた。

以上の専門委員の意見を参考に、審査センターは、本併用療法は肝炎治療の専門医のもとで実施されることを前提とし、投与前の肝組織検査は必ずしも必要でないと判断した。

#### 7) 国内及び海外試験における HCV-RNA 定量法の差異がウイルス量判定に与える影響について

国内と海外の臨床試験で異なる HCV-RNA 測定法が用いられたことについて、それらの試験成績を比較評価することの妥当性について専門委員に意見を求めた。専門委員より、ウイルスの測定法は数種開発が進められており、今回のケースでは比較は可能と考えるとの意見が出され、審査センターの判断は支持された。なお、通常 IFN 単独療法による有効率はウイルス量に反比例するが、本併用療法では有効率とウイルス量に相関が認められていないなど、単独療法とは異なる治療効果が得られている。専門委員からの指摘を参考に、審査センターは、本併用療法におけるウイルス量毎の有効率を添付文書に示した上で、本併用療法の適用については個々の症例に対する医療現場の選択に任せることが適当と判断した。

#### 8) 市販後調査について

提出された市販後調査計画骨子（案）において、申請者は市販直後調査に加えて有効性及び安全性に関する情報を収集する特別調査を実施するとしている。審査センターは、特別調査においては、審査及び専門協議の結果を踏まえて下記の点について重点的な調査を実施するよう骨子に盛り込むよう求めた。

- 1) 治験では本併用療法の効果が確認されていない、未治療の『「genotype 1b かつ高ウイルス量」以外』の患者に対する有効性及び安全性を確認すること
- 2) genotype、ウイルス量別の層別解析において各カテゴリーにおける患者数が解析可能な症例数となるよう症例数を設定すること
- 3) 安全性について、リバビリンの体重あたりの投与量 (mg/kg) による解析を実施すること

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

#### (1)適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 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、一部に不適合（一部試験成績で治験実施計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があった。医薬品機構からの主な指摘として、多くの施設で適切な時期にモニタリングが実施されていなかったこと、副作用の重篤度判定において試験計画からの逸脱が多々認められたことが挙げられた。申請者は後者の指摘に対し、治験実施計画書に基づいて再度解析を実施し、その結果を提出している。審査センターは再解析結果を評価した結果、審査結果に変更は生じないと判断した。以上の調査結果を踏まえ、審査センターとしては承認審査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審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、一部治験実施計画書からの逸脱があり、3 症例

が GCP 不適合となり、申請資料から削除されることとなった。審査センターとしては、それらの症例を除外した上で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支障はないものと判断した。

#### 4. 審査報告(1)の訂正

適合性調査の結果及び申請資料の訂正等を踏まえ、審査報告(1)を以下の通り訂正する。  
なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。(下線部は訂正箇所)

- ・ p.25、27 行目、「(7) 重篤な肝機能障害患者 [本剤の血中濃度が増大し、重大な副作用が生じることがある]」は、「(7) 重篤な肝機能障害患者 [肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある]」に訂正する。
- ・ p.27、27 行目、「最終投与時では消失半減期が約 10 倍 (29.3 時間→295 時間) に延長しており」は、「最終投与時では消失半減期が約 10 倍 (29.3 時間→291時間) に延長しており」に訂正する。
- ・ p.28、29 行目、「400mg 投与群で 1 例に側頭部痛 (関連なしと判定)」は「400mg 投与群 (プラセボ投与症例) で 1 例に側頭部痛 (関連なしと判定)」とする。
- ・ p.28、32 行目「600mg 投与群で 1 例に中性脂肪高値が認められたが」は「600mg 投与群 (プラセボ投与症例) で 1 例に中性脂肪高値が認められたが」とする。
- ・ p.29、18 行目、「『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の症例において I/R 群 75.0% (15 / 20 例)」は、「『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の症例において I/R 群 70.0% (14 / 20 例)」とする。
- ・ p.29、20 行、「各層の共通薬効差の点検 (交互作用の点検) を Breslow-Day 検定を用いて行った結果、 $p=0.434$  で交互作用は認められなかった。」は、「各層の共通薬効差の点検 (交互作用の点検) を Breslow-Day 検定を用いて行った結果、 $p=$ 0.383 で交互作用は認められなかった。」とする。
- ・ p.29、26 行、「自他覚的随伴症状においては、脱毛及びそう痒(症)が、それぞれ I/R 群で 43.5%及び 43.5%、I/P 群で 31.3%及び 28.1%であり、I/R 群で高率にみられた。臨床検査異常変動ではヘモグロビン減少及び網赤血球增多がそれぞれ I/R 群で 71.0%及び 71.0%、I/P 群で 0%及び 4.7%であり、I/R 群に高率に発現したが、リバビリンの減量又は中止によりいずれも回復した。その他、臨床的に大きな問題となるものはなかったとされた。I/R 群で高頻度にみられた副作用 (自他覚的随伴症状又は臨床検査値に関連する副作用 : 発現率 10%以上、かつ I/P 群に比較し、2 倍以上又は差が 10%以上の頻度) は、白血球減少 (症)、網赤血球增多及びヘモグロビン減少等の臨床検査値に関連するもの並びに発疹、そう痒 (症) 及び貧血の自他覚的随伴症状によるものであった。」は、以下のように訂正する。

「自他覚的随伴症状においては、脱毛及び発疹が、それぞれ I/R 群で 45.2%及び 46.8%、

I/P 群で 35.9% 及び 28.1% であり、I/R 群で高率にみられた。臨床検査異常変動ではヘモグロビン減少が I/R 群で 72.6%、I/P 群で 1.6% であり、I/R 群に高率に発現したが、リバビリンの減量又は中止により回復した。その他、臨床的に大きな問題となるものはなかったとされた。I/R 群で高頻度に見られた副作用（自他覚的随伴症状又は臨床検査値に関連する副作用：発現率 10% 以上、かつ I/P 群に比較し差が 10% 以上の頻度）は、白血球減少（症）、網赤血球増多及びヘモグロビン減少等の臨床検査値に関連するもの並びに発疹、そう痒（症）及び貧血等の自他覚的随伴症状によるものであった。」

- p.29、30 行目「その他、臨床的に大きな問題となるものはなかったとされた。I/R 群で高頻度に見られた副作用（自他覚的随伴症状又は臨床検査値に関連する副作用：発現率 10% 以上、かつ I/P 群に比較し、2 倍以上又は差が 10% 以上の頻度）は、白血球減少（症）、網赤血球増多及びヘモグロビン減少等の臨床検査値に関連するもの並びに発疹、そう痒（症）及び貧血の自他覚的随伴症状によるものであった。」は、以下のように訂正する。  
「その他、臨床的に大きな問題となるものはなかったとされた。I/R 群で高頻度に見られた副作用（自他覚的随伴症状又は臨床検査値に関連する副作用：発現率 10% 以上、かつ I/P 群に比較し、2 倍以上又は差が 10% 以上の頻度）は、白血球減少（症）及びヘモグロビン減少等の臨床検査値に関連するもの並びに発疹、そう痒（症）及び貧血の自他覚的随伴症状によるものであった。」
- p.30、8 行目「3）『genotype 1b かつ高ウイルス量』の C 型慢性肝炎患者に対する IFN  $\alpha$ -2b とリバビルン併用投与と IFN  $\alpha$ -2b 単独投与との比較試験

『genotype 1b かつ高ウイルス量』（b-DNA probe 法で 1Meq./mL 以上又は RT-PCR 法で  $10^5$ copies/mL 以上）の C 型慢性肝炎患者を対象に、プラセボ群を対照として二重盲検群間比較試験が実施された。試験は、IFN  $\alpha$ -2b（600 万 IU：6 回/週×2 週間+3 回/週×22 週間）+リバビルン 600 又は 800 mg/日×24 週間投与群（以下 IL/R 群）90 例、IFN  $\alpha$ -2b（1000 万 IU：6 回/週×2 週間+600 万 IU：3 回/週×22 週間）+リバビルン 600 又は 800 mg/日×24 週間投与群（以下 IH/R 群）94 例、IFN  $\alpha$ -2b（1000 万 IU：6 回/週×2 週間+600 万 IU：3 回/週×22 週間）+プラセボ×24 週間投与群（以下 IH/P 群）88 例の 3 群による検討が行われた。

有効性については、FAS における主要評価項目である投与前ウイルス量（b-DNA probe 法）を共変量としたウイルス血症改善度（投与終了後 24 週目）で、IL/R 群+IH/R 群（リバビルン併用投与群）は IH/P 群に比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.004$ ）。また、IL/R 群及び IH/R 群各々についても、IH/P 群に比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.013$ ）。また、投与前ウイルス量を、1Meq./mL 未満、1 以上 5Meq./mL 未満、5Meq./mL 以上の 3 区分に分けた場合、HCV RNA 量レベルが上るにつれ、ウイルス血症改善度（投与終了後 24 週目）が低下することも認められた。さらに、投与前ウイルス量を共変量としない解析を行った時のウイルス血症改善度（投与終了後 24 週目）では、有効率はそれぞれ IL/R 群 20.7%

(18例/87例)、IH/R群 16.0% (15例/94例)、IH/P群 2.4% (2例/85例) であり、IL/R群+IH/R群はIH/P群と比較して有意に優れていた (ロジスティック回帰分析、 $p=0.003$ )。また、IL/R群及びIH/R群各々についてもIH/P群と比較して有意に優れていた (ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.007$ )。また、過去のIFN治療効果別に層別解析を行うと、IH/P群が再燃例及び無効例ともに有効率が0%であったのに対し、IL/R群+IH/R群はそれぞれの症例に対して16%及び18%の有効率であった。

安全性については、各投与群での副作用発現率は、IL/R群、IH/R群、IH/P群とも100%であった。試験期間中に併用投与群で高頻度 (発現率10%以上) かつI/P群に比べて2倍以上又は差が10%以上の頻度で認められた副作用は、併用投与群では網赤血球増多、ヘモグロビン減少などの赤血球障害を示す臨床検査値異常変動、そう痒、発疹等の自他覚的随伴症状であった。ヘモグロビン減少又は貧血が原因で減量・中止した症例のうち、リバビリン減量後に中止に至った症例は、32例中5例であった。いずれの症例も、リバビリンの減量又は中止によりヘモグロビン減少・貧血は消失又は軽快した。さらに、重篤な有害事象を発現した症例は30例55件 (IL/R群13例29件、IH/R群11例20件、IH/P群6例6件) であった。この55件のうち、副作用と判定されたものは49件 (IL/R群27件、IH/R群19件、IH/P群3件) であり、単独投与より併用投与の方が重篤な有害事象 (副作用を含む) が多く発現した。ほとんどの症例が投与期間中に発現し、転帰は2例を除き、全例が消失又は軽快であった。副作用が継続した2例の症状は、1例が高血糖・体重減少、もう1例が甲状腺機能低下 (症) でいずれも高度と判定された。予測できない副作用はIL/R群の1例 (膀胱腫瘍) に発現した。また、IL/R群に肝不全による死亡が1例確認された。この症例は治験薬投与開始19日目に消化管出血 (下血) が発現し治験薬の投与が中止され、小腸潰瘍と診断され手術が施行された。手術後肺炎を併発し、手術後12日目に肝不全となり、肝不全発症後71日目に死亡したものであり、因果関係はなしと判断された。」は以下のように訂正する。

「3) 『genotype 1b かつ高ウイルス量』のC型慢性肝炎患者に対するIFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用投与とIFN $\alpha$ -2b単独投与との比較試験

『genotype 1b かつ高ウイルス量』 (b-DNA probe法で1Meq./mL以上又はRT-PCR法で $10^5$ copies/mL以上) のC型慢性肝炎患者を対象に、プラセボ群を対照として二重盲検群間比較試験が実施された。試験は、IFN $\alpha$ -2b (600万IU : 6回/週 $\times$ 2週間+3回/週 $\times$ 22週間) +リバビリン600又は800mg/日 $\times$ 24週間投与群 (以下IL/R群) 89例、IFN $\alpha$ -2b (1000万IU : 6回/週 $\times$ 2週間+600万IU : 3回/週 $\times$ 22週間) +リバビリン600又は800mg/日 $\times$ 24週間投与群 (以下IH/R群) 92例、IFN $\alpha$ -2b (1000万IU : 6回/週 $\times$ 2週間+600万IU : 3回/週 $\times$ 22週間) +プラセボ $\times$ 24週間投与群 (以下IH/P群) 88例の3群による検討が行われた。

有効性については、FASにおける主要評価項目である投与前ウイルス量 (b-DNA probe法) を共変量としたウイルス血症改善度 (投与終了後24週目) で、IL/R群+IH/R

群（リバビリン併用投与群）は IH/P 群に比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.003$ ）。また、IL/R 群及び IH/R 群各々についても、IH/P 群に比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.012$ ）。また、投与前ウイルス量を、1Meq./mL 未満、1 以上 5Meq./mL 未満、5Meq./mL 以上の 3 区分に分けた場合、HCV RNA 量レベルが上るにつれ、ウイルス血症改善度（投与終了後 24 週目）が低下することも認められた。さらに、投与前ウイルス量を共変量としない解析を行った時のウイルス血症改善度（投与終了後 24 週目）では、有効率はそれぞれ IL/R 群 21.2%（18 例/85 例）、IH/R 群 16.3%（15 例/92 例）、IH/P 群 2.4%（2 例/85 例）であり、IL/R 群+IH/R 群は IH/P 群と比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ ）。また、IL/R 群及び IH/R 群各々についても IH/P 群と比較して有意に優れていた（ロジスティック回帰分析、 $p=0.002$ 、 $p=0.007$ ）。また、過去の IFN 治療効果別に層別解析を行うと、IH/P 群が再燃例及び無効例ともに有効率が 0%であったのに対し、IL/R 群+IH/R 群はそれぞれの症例に対して 16%及び 18%の有効率であった。

安全性については、各投与群での副作用発現率は、IL/R 群、IH/R 群、IH/P 群とも 100%であった。試験期間中に併用投与群で高頻度（発現率 10%以上）かつ I/P 群との発現頻度の差が 10%以上の頻度で認められた副作用は、併用投与群ではヘモグロビン減少、赤血球減少などの赤血球障害を示す臨床検査値異常変動、そう痒、発疹等の自覚的随伴症状であった。ヘモグロビン減少又は貧血が原因で減量・中止した症例のうち、リバビリン減量後に中止に至った症例は、32 例中 5 例であった。いずれの症例も、リバビリンの減量又は中止によりヘモグロビン減少・貧血は消失又は軽快した。さらに、重篤な有害事象を発現した症例は 29 例 54 件（IL/R 群 10 例 19 件、IH/R 群 11 例 20 件、IH/P 群 6 例 6 件）であった。この 54 件のうち、副作用と判定されたものは 47 件（IL/R 群 27 件、IH/R 群 17 件、IH/P 群 3 件）であり、単独投与より併用投与の方が重篤な有害事象（副作用を含む）が多く発現した。ほとんどの症例が投与期間中に発現し、転帰は 2 例を除き、全例が消失又は軽快であった。副作用が継続した 2 例の症状は、1 例が高血糖・体重減少、もう 1 例が甲状腺機能低下（症）でいずれも高度と判定された。予測できない副作用は IL/R 群の 1 例（膀胱腫瘍）に発現した。また、IL/R 群に肝不全による死亡が 1 例確認された。この症例は治験薬投与開始 19 日目に消化管出血（下血）が発現し治験薬の投与が中止され、小腸潰瘍と診断され手術が施行された。手術後肺炎を併発し、手術後 12 日目に肝不全となり、肝不全発症後 71 日目に死亡したものであり、因果関係はなしと判断された。」

- p.36、23 行目「安全性の面では、国内試験のヘモグロビン減少による減量症例率は 19.1%で海外の 5.6%に比べて高い数字であり」は、「安全性の面では、国内試験のヘモグロビン減少による減量症例率は 13.6%で海外の 5.6%に比べて高い数字であり」とする。
- p.38、23 行目「⑦FAS と PPS の乖離について  
国内で実施された併用効果検討試験 の有効性解析対象（FAS）の

症例数及び計画書に合致する対象（PPS）の症例数はそれぞれ 122 例、73 例であり、用法・用量検討試験における FAS 及び PPS の症例数はそれぞれ 266 例及び 137 例と 2 つの解析対象の症例数間に大きな乖離がみられた。このため、審査センターは PPS で除外された症例の詳細について説明するよう求め、申請者は除外内容について概要に記載すると回答した。また、審査センターは、PPS における解析結果及び FAS と PPS におけるウイルス量の経時推移を示すよう求めた。

PPS 解析の結果について申請者は、有効率では、併用効果検討試験において A 層（『genotype 1b かつ高ウイルス量』）が I/R 群 3.8%、I/P 群 0%、B 層（『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外）が I/R 群 84.6%、I/P 群 33.3%で、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で有意に優れており（ $p=0.007$ ）、また、用法・用量検討試験では、最尤推定値が算出できなかったため Cochran-Mantel-Haenszel 検定に変更して解析を実施した結果、IL/R 群+IH/R 群、IL/R 群及び IH/R 群は IH/P 群に比較してそれぞれ有意に優れていた（それぞれ  $p=0.001$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.003$ ）とし、PPS 解析の結果は FAS 解析の結果と同様で、両解析の結論に相違はなかったと回答した。

審査センターは、有効率の経時推移が FAS と PPS との間に大きな違いがないことを確認し、この回答を了承した。」は、以下のように訂正する。

「⑦FAS と PPS の乖離について

国内で実施された併用効果検討試験の有効性解析対象（FAS）の症例数及び計画書に合致する対象（PPS）の症例数はそれぞれ 122 例、73 例であり、用法・用量検討試験における FAS 及び PPS の症例数はそれぞれ 262 例及び 131 例と 2 つの解析対象の症例数間に大きな乖離がみられた。このため、審査センターは PPS で除外された症例の詳細について説明するよう求め、申請者は除外内容について概要に記載すると回答した。また、審査センターは、PPS における解析結果及び FAS と PPS におけるウイルス量の経時推移を示すよう求めた。

PPS 解析の結果について申請者は、有効率では、併用効果検討試験において A 層（『genotype 1b かつ高ウイルス量』）が I/R 群 4.0%、I/P 群 0%、B 層（『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外）が I/R 群 78.6%、I/P 群 33.3%で、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で有意に優れており（ $p=0.014$ ）、また、用法・用量検討試験では、最尤推定値が算出できなかったため Cochran-Mantel-Haenszel 検定に変更して解析を実施した結果、IL/R 群+IH/R 群、IL/R 群及び IH/R 群は IH/P 群に比較してそれぞれ有意に優れていた（それぞれ  $p=0.002$ 、 $p=0.002$ 、 $p=0.004$ ）とし、PPS 解析の結果は FAS 解析の結果と同様で、両解析の結論に相違はなかったと回答した。

審査センターは、有効率の経時推移が FAS と PPS との間に大きな違いがないことを確認し、この回答を了承した。」

- ・ p.41、11 行目「また、審査センターは、ヘモグロビン減少によるリバビリンの減量が併用効果検討試験で 24.6%（15/61 例）、用法・用量検討試験

で 17.4% (32/184 例) みられているため、ヘモグロビン減少による治験薬の減量の基準が適切であったかどうかについて、更に申請者に説明を求めた。」は、以下のように訂正する。

「また、審査センターは、ヘモグロビン減少によるリバビリンの減量が併用効果検討試験 で 24.6% (15/61 例)、用法・用量検討試験 で 17.7% (32/181 例) みられているため、ヘモグロビン減少による治験薬の減量の基準が適切であったかどうかについて、更に申請者に説明を求めた。」

・ p.41,26 行目 「④呼吸困難、喀痰の傾向について

審査センターは、有害事象のうち、呼吸困難及び喀痰増加は、IFN $\alpha$ -2b+リバビリン併用群で、IFN $\alpha$ -2b 単独群よりも頻度が多く、かつ、併用効果検討試験 と用法・用量検討試験 の両試験で同様の傾向がみられているが、それについてどのように解釈するか尋ねた。

申請者は、リバビリン併用群において呼吸困難は 12.2% (30/246 例) に認められ、単独群では 2.6% (4/152 例) であったと回答した。また、喀痰増加はそれぞれ 8.1% (20/246 例)、2.6% (4/152 例) であったとし、呼吸困難が認められた併用群 30 例の内訳は、呼吸困難 6 例、息切れ 24 例で、単独群の 4 例の内訳は、呼吸困難 1 例、息切れ 3 例であり、併用群では単独群に比較して呼吸困難、息切れの発現頻度が高く見られたとした。」は、以下のように訂正する。

「④呼吸困難、喀痰の傾向について

審査センターは、有害事象のうち、呼吸困難及び喀痰増加は、IFN $\alpha$ -2b+リバビリン併用群で、IFN $\alpha$ -2b 単独群よりも頻度が多く、かつ、併用効果検討試験 と用法・用量検討試験 の両試験で同様の傾向がみられているが、それについてどのように解釈するか尋ねた。

申請者は、リバビリン併用群において呼吸困難は 11.9% (29/243 例) に認められ、単独群では 2.6% (4/152 例) であったと回答した。また、喀痰増加はそれぞれ 8.2% (20/243 例)、2.6% (4/152 例) であったとし、呼吸困難が認められた併用群 29 例の内訳は、呼吸困難 5 例、息切れ 24 例で、単独群の 4 例の内訳は、呼吸困難 1 例、息切れ 3 例であり、併用群では単独群に比較して呼吸困難、息切れの発現頻度が高く見られたとした。」

## 5. 総合判断

本申請にあたって提出された国内臨床成績は、限られた症例群及び用法・用量において得られたものである。しかしながら、提出された臨床試験成績の限りにおいては、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症に対し、IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用療法は IFN $\alpha$ -2b 単独療法に比べウイルス陰性化率において有意に高い有効率が示されている。本併用療法は EU 及びアジア・パシフィックガイドラインではすでに C 型慢性肝炎の未治療例及び再燃例双方

に対して第一選択とされていること、海外で得られた試験成績と国内で実施された臨床試験成績は同様な傾向を示していること、疾患の重篤性及び医療上の必要性を考慮すると、下記の通り承認条件を付した上、下記の効能・効果及び用法・用量で、本併用療法を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会及び薬事分科会において審議されることが適当と判断する。本併用療法の適応にあたっては、国内の臨床試験では未治療の『genotype 1b かつ高ウイルス量』以外の患者に対する併用療法の有効性・安全性に関する臨床試験は実施されていないこと、国内においてリバビリンの用量を変更したときの有効性・安全性は確認されていないことを踏まえ、市販後調査による症例を評価し、適宜、有効性・安全性に関する情報を更新することが必要であると判断する。なお、リバビリンの原薬及び製剤は劇薬、リバビリン及び IFN  $\alpha$ -2b の本効能・効果に対する再審査期間は 6 年とすることが妥当と判断する。

### レベトールカプセル 200mg

#### 【効能・効果】

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

#### 【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、リバビリンとして 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 万国単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。

#### 【承認条件】

セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言い切れないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施して、セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

### イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000

#### 【効能・効果】

- ・ C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- ・ 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上で行う。
- 1) 本剤単独投与の場合（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）<sup>注1)</sup>  
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<sup>注2)</sup>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。
- 2) リバビリンとの併用投与の場合<sup>注1)</sup>  
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。<sup>注1)</sup>
- ・ 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<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>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。

注3) 新効能の追加に伴う用法・用量の追加

注4) 既存の効能に対する記載の整備

#### 【承認条件】

- ・ リバビリンとの併用投与における C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言い切れないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施して、セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

平成 13 年 10 月 24 日  
医薬局審査管理課

## 審査報告書 (2)

販売名 レベトールカプセル 200mg  
一般名 リバビリン  
申請者名 シェリング・プラウ株式会社  
申請年月日 平成 13 年 4 月 27 日

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)  
申請者名 シェリング・プラウ株式会社  
申請年月日 平成 13 年 4 月 27 日

### [審査結果]

#### 1. 併用療法の安全性について

審査センターでは申請者に、海外市販後に報告された妊娠関連症例並びに骨髄抑制を含めた血液毒性に関する調査を求め、提出された安全性情報について検討を行った。

##### (1) 催奇形性について

本併用療法は、海外においても妊婦への投与は禁忌、また投与中及び投与終了後 6 カ月間は男女とも避妊することなどが注意喚起されているが、海外市販後において併用療法前後における妊娠症例が 2001 年 3 月 31 日までに 713 例報告されている (表 1 参照)。

表 1 海外の臨床試験及び市販後調査\*において併用療法開始前、投与中及び投与終了後 6 カ月以内に女性患者あるいは男性患者の女性パートナーの妊娠が確認された症例

妊娠の経過	女性患者 (161 例)	男性患者の女性パートナー (552 例)
健康児出産	25 (16%)	129 (23%)
先天異常	2 (1%)	7 (1%)
小児疾患	—	1 (<1%)
胎児死亡**	19 (11%)	39 (7%)
中絶	39 (24%)	72 (13%)
妊娠中	34 (21%)	109 (20%)
不明	42 (26%)	195 (35%)

\*投与終了後のフォローアップ期間は 6 カ月と設定され、それまでに妊娠が確認された場合、出産後 1 年間フォローすることと規定されている

\*\*先天異常を除く

中絶症例が多く、申請者が調査した結果によると、一部の症例は先天異常を理由とした人工中絶であるとの情報があったものの、ほとんどの症例について原因は特定できなかった（先天異常を理由としたこれらの症例は、表 1 では先天異常として計算されている）。

審査センターでは、一部症例において先天異常が認められていること、理由が不明であるが人工中絶をしている症例が多く見られていること、さらに、本併用療法は海外でも妊婦は投与禁忌、男女とも避妊が必要等の注意事項が添付文書（案）の警告欄等に記載されているにもかかわらず妊娠症例が報告されていることから、避妊に関して十分に注意喚起すると共に、催奇形性に関する情報の収集が必要と考える。

具体的には、添付文書（案）において妊婦への投与を禁忌とすること、その他避妊及び男性患者へのコンドーム使用等の注意喚起をすることに加え、患者向けの説明文書及び医療機関向けの説明文書により注意喚起の徹底を図ること、さらに国内市販後において併用療法中又は投与終了後 6 カ月以内に妊娠した症例が報告された場合は、当該症例について妊娠期間中及び出生後のフォローを含めた調査を実施し、海外の情報も併せて収集・解析することが必要であると判断した。申請者は以上の対応を行うと回答した。

## (2)血液毒性について

過去 3 年間の血液毒性に関する累積症例数は表 2 のようなものであった。

表 2 IFN $\alpha$ -2b 単独及びリバビリン併用療法において発生した血液関連の重篤な副作用  
(1998 年 10 月 1 日～2001 年 9 月 30 日)

副作用名	対象疾患名	国内	海外	海外
		IFN $\alpha$ -2b 単独 例数	IFN $\alpha$ -2b 単独 例数	リバビリン併用 例数
白血球減少	C 型慢性肝炎	5	6	61
	B 型慢性肝炎	0	1	—
	腎癌	0	0	—
	多発性骨髄腫	2	1	—
	慢性骨髄性白血病	1	7	—
	メラノーマ	—	16	—
	不明・その他	0	2	5
	合計	8	33	66
赤血球減少	C 型慢性肝炎	2	9	329
	B 型慢性肝炎	0	0	—
	腎癌	0	0	—
	多発性骨髄腫	0	5	—
	慢性骨髄性白血病	0	16	—
	メラノーマ	—	14	—
	不明・その他	0	11	65
	合計	2	55	394

血小板減少	C型慢性肝炎	12	26	34
	B型慢性肝炎	0	1	—
	腎癌	0	0	—
	多発性骨髄腫	0	4	—
	慢性骨髄性白血病	0	21	—
	メラノーマ	—	31	—
	不明・その他	0	8	7
	合計	12	91	41
再生不良性貧血	C型慢性肝炎	0	0	4
	B型慢性肝炎	0	0	—
	腎癌	0	0	—
	多発性骨髄腫	0	0	—
	慢性骨髄性白血病	0	1	—
	メラノーマ	—	0	—
	不明・その他	0	0	0
	合計	0	1	4
骨髄抑制	C型慢性肝炎	0	0	1*
	B型慢性肝炎	0	0	—
	腎癌	0	0	—
	多発性骨髄腫	0	0	—
	慢性骨髄性白血病	0	0	—
	メラノーマ	—	0	—
	不明・その他	0	0	0
	合計	0	0	1
汎血球減少	C型慢性肝炎	0	1	10
	B型慢性肝炎	0	0	—
	腎癌	0	1	—
	多発性骨髄腫	0	1	—
	慢性骨髄性白血病	0	2	—
	メラノーマ	—	11	—
	不明・その他	0	1	2
	合計	0	17	12

\*事象としては、赤血球減少及び血小板減少が挙げられている。

最近1年間の推定投与患者数の比率は、単独療法と併用療法で1:1.8とされているが、単独療法ではC型慢性肝炎以外の症例も含んだ患者数となっている。対象疾患が異なれば副作用プロファイルが異なる場合もあり、単純な比較は必ずしも適切ではないと考えるが、国内臨床試験の結果より推測されていたように、赤血球減少は単独療法と比較して高い発生頻度を示し、その他の副作用については、再生不良性貧血が4例という結果となっている。再生不良性貧血を含む骨髄抑制については、添付文書(案)で「重大な基本的注意」及び「重大な副作用」欄に記載があり、注意が必要であることを既に記載している。海外で併用療法が承認されてからこれまでに約 万人に併用投与が実施されたと推定されており、このうち4例の報告があったことについて、医療機関へ文書により

適切に情報提供し、投与にあたっては十分注意が必要であることを具体的に説明することが必要と考える。また、赤血球減少、白血球減少及び血小板減少については臨床試験でも認められていることから、用法・用量に関連する使用上の注意として定期的に検査をすること、検査成績によっては減量又は投与を中止するよう注意喚起がなされており、国内で市販される際には、血液検査が適切に実施されるよう、十分注意を促すことが必要であるとする。以上の医療機関への説明について、申請者も医療機関向け説明文書に記載し、情報提供するとした。

## 2. 効能・効果等について

医薬品第一部会（2001年10月3日開催）において上述の安全性に関する懸念が示されたことから、併用療法の適応はリスク・ベネフィットを勘案し、既存のIFNでは治療が困難な genotype 1b かつ高ウイルス量とすることが適当とされた。

審査センターは、第一部会で指摘され、上記「1. 併用療法の安全性について」の項でも述べた通り、併用療法はリスク・ベネフィットを勘案し、現時点では対象患者を限定することが必要と考える。

国内臨床試験において IFN  $\alpha$ -2b 単独療法に対する本併用療法の優越性が検証された症例群は下記の2症例群である。

- ・ 併用効果検討試験：IFN 前治療無効症例及び再燃症例
- ・ 用法・用量検討試験：genotype 1b 又は serogroup 1 かつ高ウイルス量（RT-PCR 法で 100k copies/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上）

ウイルスタイプについては、用法・用量検討試験では組み入れ基準を genotype 1b 又は serogroup 1 としている。serogroup 1 は genotype 1a 及び genotype 1b を含んでおり、実際に本試験に組み入れられた 272 症例では 3 症例が genotype 1a（いずれも IH/R 群）、その他は genotype 1b であった。genotype 1a は genotype 1b と同様難治とされており、また、現在医療現場ではウイルスタイプの判別について必ずしも genotype の測定が実施されているわけではなく、一般的には serogroup の測定が実施されている。以上を考慮し、上記の症例群を踏まえて本併用療法の対象を

- ・ serogroup 1 かつ高ウイルス量（RT-PCR 法で 100k copies/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上）の患者
- ・ IFN 前治療無効の患者又は IFN 前治療後再燃した患者

とすることとし、効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意を下記のとおり変更することが妥当と判断した。なお、併せて用法・用量について記載整備を行った。

レベトールカプセル 200mg の効能・効果：

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 かつ血中 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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、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（【臨床成績】の項参照）。C 型慢性肝炎患者に対する本剤の単独療法は無効である。

C 型慢性肝炎に対する併用にあたっては、HCV RNA が陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。なお、セログループ 1 かつ血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で  $10^5$  IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1 Meq./mL 以上であることを確認すること。

また、組織像又は肝予備能、血小板等により慢性肝炎であることを確認すること。

イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000 の効能・効果：

次の 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 量が高くない患者

2. リバビリンとの併用の場合

(1) セログループ 1 かつ血中 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

[以下略]

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNA が陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認する。

また、組織像又は肝予備能、血小板等により慢性肝炎であることを確認すること。

2. リバビリンとの併用にあたっては、セログループ 1 かつ血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で  $10^5$  IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上であることを確認すること。
3. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤単独の場合、CRT-PCR 法で HCV RNA 量が  $10^8$  copies/mL 以上の症例での本剤の HCV RNA 消失量は 10.8% (4/37) で、うちジェノタイプ II (1b) (セログループ 1) 型では 0.0% (0/27) であった。また、HCV RNA 量が  $10^9$  copies/mL 以上の症例では本剤の HCV RNA 消失率は 0.0% (0/3) であった。

イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000 の用法・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上で行う。

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 600mg～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。

平成 13 年 11 月 5 日  
医薬局審査管理課

### 審査報告書 (3)

販売名 レベトールカプセル 200mg  
一般名 リバビリルン  
申請者名 シェリング・プラウ株式会社  
申請年月日 平成 13 年 4 月 27 日

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)  
申請者名 シェリング・プラウ株式会社  
申請年月日 平成 13 年 4 月 27 日

#### [審査結果]

平成 13 年 11 月 5 日開催の薬事・食品衛生審議会薬事分科会における意見を踏まえ、効能・効果をそれぞれ下記の通りとした上で、承認して差し支えない。

#### レベトールカプセル 200mg

##### 【効能・効果】

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は、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 (【臨床成績】の項参照)。C 型慢性肝炎に対する本剤の単独療法は無効である。

C 型慢性肝炎に対する併用にあたっては、HCV RNA が陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で  $10^3$  IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上であることを確認すること。

また、組織像又は肝予備能、血小板等により慢性肝炎であることを確認すること。

## 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

[以下略]

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNA が陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認する。  
また、組織像又は肝予備能、血小板等により慢性肝炎であることを確認すること。
2. リバビリンとの併用にあたっては、血中 HCV RNA 量が高値のC 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で  $10^5$ IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上であることを確認すること。
3. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤単独の場合、CRT-PCR 法で HCV RNA 量が  $10^8$ copies/mL 以上の症例での本剤の HCV RNA 消失率は 10.8% (4/37) で、うちジェノタイプ II (1b) (セログループ 1) 型では 0.0% (0/27) であった。また、HCV RNA 量が  $10^9$ copies/mL 以上の症例では本剤の HCV RNA 消失率は 0.0% (0/3) であった。

(下線部変更)