

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日  
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①フェロン注射用 600 万  
②レベトールカプセル 200mg
- [一 般 名] ①インターフェロン ベータ  
②リバビリン
- [申 請 者] ①東レ株式会社  
②シェリング・プラウ株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

**【備考】**

本申請については、当初「フェロン」（100万国際単位、300万国際単位及び600万国際単位を含有する3規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発 第935号）に基づき、「フェロン」の販売名が「フェロン注射用100万」、「フェロン注射用300万」及び「フェロン注射用600万」に変更されたため、「フェロン注射用600万」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えられたものである。本申請の審査に際しては、「フェロン注射用100万」及び「フェロン注射用300万」についても、併せて審査が行われている。

## 審査報告書

平成 21 年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

1. [販売名] フェロン注射用 600 万 (フェロンから変更)  
[一般名] インターフェロン ベータ  
[申請者名] 東レ株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中、インターフェロン ベータを 600 万国際単位含む用時溶解注射剤  
[申請区分] 1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品  
[特記事項] 本申請については、当初「フェロン」(100 万国際単位、300 万国際単位及び 600 万国際単位を含有する 3 規格の製剤)に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日 医薬発 第 935 号)に基づき、「フェロン」の販売名が「フェロン注射用 100 万」、「フェロン注射用 300 万」及び「フェロン注射用 600 万」に変更されたため、「フェロン注射用 600 万」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えられたものである。本申請の審査に際しては、「フェロン注射用 100 万」及び「フェロン注射用 300 万」についても、併せて審査が行われている。  
[審査担当部] 新薬審査第一部
  
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 19 年 9 月 26 日  
[剤形・含量] 1 カプセル中、リバビリンを 200mg 含むカプセル剤  
[申請区分] 1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 21 年 8 月 20 日

1. [販 売 名] フェロン注射用 600 万 (フェロンから変更)  
[一 般 名] インターフェロン ベータ  
[申 請 者 名] 東レ株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日  
[特 記 事 項] 本申請については、当初「フェロン」(100 万国際単位、300 万国際単位及び 600 万国際単位を含有する 3 規格の製剤)に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日 医薬発 第 935 号)に基づき、「フェロン」の販売名が「フェロン注射用 100 万」、「フェロン注射用 300 万」及び「フェロン注射用 600 万」に変更されたため、「フェロン注射用 600 万」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えられたものである。本申請の審査に際しては、「フェロン注射用 100 万」及び「フェロン注射用 300 万」についても、併せて審査が行われている。
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 19 年 9 月 26 日  
[特 記 事 項] なし

### [審査結果]

提出された資料から、C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン ベータ・リバビリン併用療法の有効性及び安全性について、以下のように判断した。

有効性については、国内第Ⅲ相臨床試験(532RBV01)のインターフェロン アルファ 2b・リバビリン併用群との比較において、インターフェロン ベータ・リバビリン併用群の有効性は期待できると判断した。

安全性については、臨床試験において、インターフェロン ベータ・リバビリン併用群でインターフェロン アルファ 2b・リバビリン併用群と比較して特異的な有害事象は認められておらず、インターフェロン ベータ・リバビリン併用時の安全性には現時点で特段問題とすべき点はないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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た。

《インターフェロン ベータ》

【効能・効果】

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、  
皮膚悪性黒色腫、

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、  
C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

(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

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)

(下線部追加)

【用法・用量】

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

局所投与

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を髄腔内（腫瘍内を含む）に投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。

点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜増減する。

皮膚悪性黒色腫

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万～80 万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。

1 日総投与量は 100 万～300 万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ、状態および年齢、症状により適宜増減する。

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

静脈内投与又は点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 回 300 万国際単位を初日 1 回、以後 6 日間 1 日 1～2 回、2 週目より 1 日 1 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 回 300 万～600 万国際単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する。

リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 6 週間までは 1 日 300 万～600 万国際単位を連日、以後 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

（下線部追加）

《リバビリン》

**【効能・効果】**

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

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

（下線部追加、変更）

**【用法・用量】**

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

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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
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

（下線部追加、変更）

## 審査報告 (1)

平成 21 年 7 月 21 日

### I. 申請品目

1. [販 売 名] フェロン  
[一 般 名] インターフェロン ベータ  
[申 請 者 名] 東レ株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中、インターフェロン ベータを 100 万国際単位、300 万国際単位又は 600 万国際単位含む用時溶解注射剤  
[申請時効能・効果] 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、  
皮膚悪性黒色腫、  
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、  
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  
血中 HCV-RNA 陽性の患者  
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  
C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)  
(下線部は実質的な変更及び追加を示す)  
[申請時用法・用量] 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫  
局所投与  
添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を髄腔内 (腫瘍内を含む) に投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。  
点滴静注  
生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜増減する。  
皮膚悪性黒色腫  
添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万～80 万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。  
1 日総投与量は 100 万～300 万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ、状態および年齢、症状により適宜増減する。  
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

静脈内投与又は点滴静注

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1回300万国単位を初日1回、以後6日間1日1~2回、2週目より1日1回静脈内投与又は点滴静注する。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

1. 本剤単独の場合

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1回300万~600万国単位を1日1回連日静脈内投与又は点滴静注する。

2. リバビリンとの併用の場合

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日600万国単位を投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日600万国単位で投与を開始し、投与後6週間までは1日300万~600万国単位を連日、以後1日300万国単位を週3回静脈内投与又は点滴静注する。

(下線部追加)

[特記事項]	なし
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]	シュERING・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成19年9月26日
[剤形・含量]	1カプセル中、リバビリンを200mg含むカプセル剤
[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） <u>と</u> ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え） <u>又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> (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

(下線部追加、変更)

[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) 、PEGインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータ と併用すること。

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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
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

(下線部追加、変更)

[特記事項] なし

## II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、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に関する資料

抗ウイルス作用及び抗腫瘍作用を有するヒト正常二倍体線維芽細胞由来の天然型インターフェロン ベータ製剤であるフェロン（以下、「IFNβ」）は、1985年4月に「皮膚悪性黒色腫」及び「膠芽腫」を効能・効果として承認され、その後「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」、「髄芽腫」、「星細胞腫」、「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」及び「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」の効能・効果が承認されている。

一方、プリンヌクレオシド類似体であるリバビリンは *in vitro* 及び *in vivo* において RNA 及び DNA ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示すことが報告されたことから、欧米諸国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、各種感染症を適応症として承認されている。C 型慢性肝炎に対しては、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)（以下、「IFNα-2b」）とリバビリン併用時に、IFNα-2b 単独投与に比べ投与終了後 24 週時点における HCV-RNA 陰性化（以下、「SVR」：sustained virologic response）率が高くなることが確認され、本邦においては 2001 年 11 月にレボトールカプセル 200mg として「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」の効能・効果で承認された。その後、2004 年に PEG 化 IFNα-2b 製剤との併用効能も取得している。

申請者は、IFNβ とリバビリン併用時にも IFNα-2b と同様に単独投与に比し高い有効性が得られることを期待し、併用療法の開発を開始した。

IFNβ は国内のみで開発、承認されており、2009 年 6 月現在、海外において承認されていない。また、リバビリンを有効成分とするレボトールカプセル 200mg は 2009 年 6 月現在、C 型慢性肝炎に対する承認を 87 カ国（地域）で取得している。また、IFNβ 以外の天然型インターフェロン ベータ製剤とリバビリンの併用療法は海外において承認されていない。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 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

##### ① *in vitro* における IFN $\beta$ とリバビリンの併用による抗ウイルス作用 (試験番号 DE\*-XZ\*001 : 4.2.1.1-1)

ヒト羊膜由来 FL 細胞を IFN $\beta$  1.95~125 国際単位 (以下「IU」 : international unit) /mL、IFN $\alpha$ -2b 1.95~125IU/mL 及びリバビリン 0.234~30 $\mu$ g/mL でそれぞれ単独処理、又は各 IFN とリバビリンでそれぞれ併用処理し、4 時間後に水疱性口内炎ウイルス (以下、「VSV」 : vesicular stomatitis virus) を感染させて、21 時間後の細胞生存率が評価された。

IFN $\beta$ 、IFN $\alpha$ -2b 及びリバビリンはそれぞれ単独で用量依存的に VSV による細胞傷害を抑制し、IFN $\beta$  及びリバビリンの細胞生存率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、IFN $\beta$  125IU/mL で 105.2 $\pm$ 4.8%及びリバビリン 30 $\mu$ g/mL で 100.2 $\pm$ 7.6%であった。また、IFN $\beta$  1.95~125IU/mL とリバビリン 0.234~30 $\mu$ g/mL 併用時には IFN $\beta$  又はリバビリンの単独処理時と比べて細胞生存率は上昇しており、生存率の上昇は相乗的であった (二元配置分散分析、 $p < 0.0001$ )。なお、陽性対照である IFN $\alpha$ -2b 1.95~125IU/mL とリバビリン 0.234~30 $\mu$ g/mL との併用時にも細胞生存率の上昇に相乗効果が認められている (二元配置分散分析、 $p < 0.0001$ )。

#### (2) 安全性薬理試験

IFN $\beta$  が生理活性を示すサルを用いた反復投与毒性試験において、併用時に特異的な事象は認められなかったため、IFN $\beta$  とリバビリンを併用した安全性薬理試験は実施されていない。

<機構における審査の概略>

#### (1) 有効性について

申請者は、IFN $\beta$  とリバビリンの併用による VSV 感染細胞の生存率増加は、抗ウイルス作用の相乗効果を示していると考察し、C 型慢性肝炎のウイルス血症に対して、IFN $\beta$  併用時にも IFN $\alpha$ -2b 併用時と同様の有効性が期待できると説明している。

機構は、以下のように考える。

C 型肝炎ウイルス (以下、「HCV」 : hepatitis C virus) の感染に対し感受性を有する動物はチンパンジーのみであるが、実験モデル動物として確立されたものではなく、またワシントン条約による動物輸入の禁止及び使用の制限から抗 HCV 作用を検討するための *in vivo* 薬理試験の実施は困難である。さらに、抗 HCV 活性を直接的に検証するための *in vitro* 感染細胞培養系も現時点では存在していないことから、IFN $\beta$  とリバビリン併用時の抗 HCV 作用が検討されなかったことはやむを得ないと考える。

\*新薬承認情報公表時に置き換え

IFN $\beta$  とリバビリン併用により、VSV による細胞傷害の抑制作用において相乗効果が認められていることから、IFN $\beta$  とリバビリンの併用による VSV に対する抗ウイルス作用の増強は示唆されているが、VSV に対する抗ウイルス作用が HCV に対して同様に外挿できるかは明確ではないと考える。ただし、臨床において、IFN $\beta$  は IFN $\alpha$  と同様に HCV に対して有効であること、IFN $\alpha$  とリバビリンを併用することで SVR が上昇していることを考慮すると、IFN $\beta$  とリバビリンの併用による HCV に対する効果の増強が、IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用時と同様に期待できると考える。

## 2) 薬物動態試験成績の概要

本申請では、薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

## 3) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

IFN $\beta$  とリバビリン併用時の毒性及びトキシコキネティクスの相互作用の有無を検討するために、サル 3 週間反復併用投与毒性試験が実施された。

血清中 IFN $\beta$  濃度の測定には ELISA が、血漿中リバビリン濃度の測定には HPLC が用いられた。

### (1) サルにおける IFN $\beta$ とリバビリンの 3 週間反復併用投与毒性試験 (試験番号 WY\*18 及び FGEXZ\*-200 : 4.2.3.2-1)

雌性及び雄性のカニクイザルに IFN $\beta$  (静脈内投与) とリバビリン (経口投与) を 0+0 (対照群) (IFN $\beta$  の用量 <100 万国単位 [以下、MIU] /kg/day) +リバビリンの用量 <mg/kg/day>、以下同様)、10+0、0+50、3+50 及び 10+50 の用量で 3 週間併用投与した結果、IFN $\beta$  単独投与群及び両剤併用群 (以下、「併用群」) で、食思不振、体重減少、赤血球数減少、ヘモグロビン (以下、「Hb」) 減少、ヘマトクリット減少及び血小板数の減少、APTT の延長等が認められ、10+50 群では増強される傾向が認められた。一方、IFN $\beta$  単独投与群、リバビリン単独投与群及び併用群で甲状腺重量増加、甲状腺濾胞の拡張が認められた。対照群を除く全投与群で、脾臓のヘモジデリン沈着が認められ、10+50 群で発現例数が増加した。各所見については、休薬により回復した。

トキシコキネティクスについて、併用群における IFN $\beta$  の AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>0.1h</sub>、並びにリバビリンの AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>max</sub> には、それぞれの単独投与群と比較して有意差はみられなかったものの、投与 21 日目において、IFN $\beta$  単独投与群に比べ 10+50 群で IFN $\beta$  の AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>0.1h</sub> が高い傾向が認められたが、IFN $\beta$  の中和抗体価が低い、又は中和抗体が認められない個体による影響と考察されている。また、IFN $\beta$  が投与された群では投与 21 日目にほとんどの動物で IFN $\beta$  の中和抗体が認められ、10+50 群で中和抗体が認められた個体では 3 週間の休薬期間終了時にも中和抗体が認められていた。

併用群について、各単独投与群と比較して新たな毒性の発現は認められないと判断されている。

なお、投与期終了後にはほとんどの動物で中和抗体が認められ、血清中 IFN $\beta$  濃度の低下が認められたため、3 週間を超える期間の反復併用投与毒性試験は実施されていない。

\*新薬承認情報公表時に置き換え

<機構における審査の概略>

(1) IFNβ とリバビリン併用時の毒性について

機構は、IFNβ とリバビリンの併用投与毒性試験において、各薬剤単独投与群と比較して毒性が増強された所見も認められたが、新たな毒性の発現はなく、回復が認められたため、両剤の併用投与によりヒトの安全面に特段の悪影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

本申請では、生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

IFNβ とリバビリンを併用した国内第Ⅲ相臨床試験（532RBV01）及び国内第Ⅲ相臨床試験（532RBV02）（中間成績）が評価資料として提出された。

(1) 第Ⅲ相臨床試験（試験番号 532RBV01 〈以下、「01 試験」〉）：5.3.5.1-1<20■年■月～20■年■月〉

20 歳以上の C 型慢性肝炎患者（表 1 参照）（目標症例数：対象 A 135 例及び対象 B 30 例）を対象に、IFNβ とリバビリン併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 30 施設で実施された。

<表 1 対象患者集団>

HCV-RNA 量 <sup>a)</sup>	HCV セログループ (ジェノタイプ)	
	セログループ 1 (1a, 1b)	セログループ 1 以外 (1a, 1b 以外)、(混合型も含む)
100KIU/mL 未満、又は 1Meq/mL 未満	IFN 治療歴あり（無効・再燃例）	IFN 治療歴あり（無効・再燃例）
100KIU/mL 以上、又は 1Meq/mL 以上	IFN 治療歴問わず	IFN 治療歴問わず

■ : 対象 A    □ : 対象 B

<sup>a)</sup> アンプリコア HCV モニター法、又は bDNA プローブ法で測定

用法・用量は、IFNβ とリバビリン（IFNβ/R 群）、又は IFNα-2b とリバビリン（IFNα-2b/R 群）を以下の用法・用量で 24 週間併用することとされた。

- ・ IFNβ            6MIU を 1 日 1 回週 6 回、4 週間点滴静注又は静注後、週 3 回、20 週間点滴静注又は静注することとされた（計 24 週間、総投与量 504MIU）。
- ・ IFNα-2b        6MIU を 1 日 1 回週 6 回、2 週間筋肉内投与後、週 3 回、22 週間筋肉内投与することとされた（計 24 週間、総投与量 468MIU）。
- ・ リバビリン    登録時の体重に応じ 1 日あたりの投与量を表 2 のとおりとし、1 日 2 回 24 週間経口投与することとされた。

<表 2 リバビリンの投与量>

登録時の体重	1 日あたりの投与量	用法
40kg を超え、60kg 以下	600mg	朝食後：200mg、夕食後：400mg
60kg を超えている	800mg	朝食後：400mg、夕食後：400mg

また、Hb 濃度の低下、白血球数、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合は、表 3 の減量及び中止基準に従って、IFNβ、IFNα-2b 又はリバビリンの投与量を調節することとされた。Hb 濃度の低下、白血球数、好中球数及び血小板数の減少以外の理由による治験薬の投与量の減量、休薬及び中止については、治験責任医師又は治験分担医師の判断で行うこととされた。

<表 3 減量、休薬及び中止基準>

検査項目		検査値	IFNβ、IFNα-2b	リバビリン
Hb 濃度	心疾患、又はその既往歴のない患者	10g/dL 未満	用量変更なし	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満	中止	中止
	心疾患、又はその既往歴のある患者	10g/dL 未満、又は投与前値に比べて 2g/dL 以上の低下が 4 週間持続	用量変更なし	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	中止	中止
白血球数 好中球数 血小板数	1,500/mm <sup>3</sup> 未満 750/mm <sup>3</sup> 未満 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	減量 6MIU→3MIU	用量変更なし	
白血球数 好中球数 血小板数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満 500/mm <sup>3</sup> 未満 25,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	中止	

# Hb 濃度減少によりリバビリンを減量した場合は、Hb 濃度の回復が認められても投与量の回復は行わない

## 白血球数、好中球数及び血小板数の減少により IFNβ 又は IFNα-2b を減量した場合、白血球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上、好中球数が 750/mm<sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上への回復が認められれば、治験責任医師又は治験分担医師の判断で投与量の回復が許容された

総投与症例 173 例（対象 A 136 例〈IFNβ/R 群 91 例及び IFNα-2b/R 群 45 例〉、対象 B 37 例〈IFNβ/R 群 25 例及び IFNα-2b/R 群 12 例〉）が Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である SVR 率は表 4 に示すとおりであり、対象 A について、事前に設定した ① IFNβ/R 群の SVR 率の点推定値が 10%以上であること、② IFNβ/R 群の SVR 率の点推定値が IFNα-2b/R 群の SVR 率の点推定値よりも 5%を超えて劣らないこと、の 2 つの基準を満たしていた。対象 B について、事前に設定した ① IFNβ/R 群の SVR 率の点推定値が 55%以上であること、② IFNβ/R 群の SVR 率の点推定値が IFNα-2b/R 群の SVR 率の点推定値よりも 15%を超えて劣らないこと、の 2 つの基準を満たしていた。

<表 4 SVR 率>

対象	投与群	SVR 例数	投与終了 24 週時点における HCV-RNA 陽性例数	欠測例数	SVR 率 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]
対象 A	IFNβ/R 群 (91 例)	17	66	8	18.7% [11.3%, 28.2%]	3.1% [-10.2%, 16.4%]
	IFNα-2b/R 群 (45 例)	7	27	11	15.6% [6.5%, 29.5%]	
対象 B	IFNβ/R 群 (25 例)	20	4	1	80.0% [59.3%, 93.2%]	-3.3% [-29.6%, 22.9%]
	IFNα-2b/R 群 (12 例)	10	1	1	83.3% [51.6%, 97.9%]	

安全性について、有害事象は IFNβ/R 群 100.0%（116/116 例）及び IFNα-2b/R 群 100.0%（57/57 例）、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は IFNβ/R 群 100.0%（116/116 例）及び IFNα-2b/R 群 100.0%（57/57 例）に認められた。いずれかの群

で 20.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 5 及び表 6 に示した。

<表 5 いずれかの群で 20.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	IFNβ/R 群 (116 例)		IFNα-2b/R 群 (57 例)		有害事象	IFNβ/R 群 (116 例)		IFNα-2b/R 群 (57 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	116	100.0%	57	血中リン減少	39.7%	46	52.6%	30
発熱	98.3%	114	100.0%	57	鼻咽頭炎	38.8%	45	28.1%	16
倦怠感	89.7%	104	93.0%	53	好中球数増加	35.3%	41	22.8%	13
頭痛	81.0%	94	71.9%	41	血中カルシウム減少	33.6%	39	45.6%	26
悪寒	81.0%	94	63.2%	36	不眠症	33.6%	39	35.1%	20
好中球数減少	78.4%	91	73.7%	42	リンパ球百分率減少	33.6%	39	24.6%	14
網状赤血球数増加	78.4%	91	57.9%	33	AST 増加	31.9%	37	42.1%	24
白血球数減少	75.0%	87	84.2%	48	血中ビリルビン増加	31.9%	37	38.6%	22
Hb 減少	75.0%	87	80.7%	46	血中コレステロール減少	30.2%	35	36.8%	21
リンパ球百分率増加	72.4%	84	63.2%	36	総タンパク減少	29.3%	34	40.4%	23
赤血球数減少	69.0%	80	80.7%	46	ALT 増加	29.3%	34	31.6%	18
ヘマトクリット減少	67.2%	78	80.7%	46	発疹	25.0%	29	31.6%	18
食欲不振	61.2%	71	75.4%	43	網状赤血球数減少	25.0%	29	17.5%	10
関節痛	60.3%	70	68.4%	39	好酸球百分率減少	22.4%	26	26.3%	15
血小板数減少	57.8%	67	68.4%	39	好酸球百分率増加	22.4%	26	17.5%	10
血中アルブミン減少	57.8%	67	40.4%	23	血中 ALP 増加	22.4%	26	12.3%	7
単球百分率増加	56.9%	66	61.4%	35	血圧上昇	21.6%	25	15.8%	9
血中尿酸増加	54.3%	63	47.4%	27	CRP 増加	20.7%	24	40.4%	23
血中 LDH 増加	52.6%	61	47.4%	27	好塩基球百分率増加	18.1%	21	21.1%	12
尿中タンパク陽性	49.1%	57	36.8%	21	γ-GTP 増加	17.2%	20	22.8%	13
筋痛	43.1%	50	47.4%	27	そう痒症	13.8%	16	28.1%	16
悪心	42.2%	49	31.6%	18	脱毛症	8.6%	10	22.8%	13

<表 6 いずれかの群で 20.0%以上に認められた副作用>

副作用	IFNβ/R 群 (116 例)		IFNα-2b/R 群 (57 例)		副作用	IFNβ/R 群 (116 例)		IFNα-2b/R 群 (57 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	116	100.0%	57	筋痛	42.2%	49	45.6%	26
発熱	98.3%	114	100.0%	57	悪心	40.5%	47	31.6%	18
倦怠感	89.7%	104	93.0%	53	血中リン減少	37.9%	44	47.4%	27
頭痛	81.0%	94	70.2%	40	不眠症	31.9%	37	29.8%	17
悪寒	81.0%	94	63.2%	36	好中球数増加	31.9%	37	21.1%	12
好中球数減少	78.4%	91	73.7%	42	リンパ球百分率減少	31.0%	36	19.3%	11
網状赤血球数増加	78.4%	91	57.9%	33	血中コレステロール減少	29.3%	34	33.3%	19
Hb 減少	75.0%	87	80.7%	46	血中カルシウム減少	28.4%	33	38.6%	22
白血球数減少	74.1%	86	84.2%	48	総タンパク減少	28.4%	33	36.8%	21
リンパ球百分率増加	71.6%	83	63.2%	36	血中ビリルビン増加	28.4%	33	33.3%	19
赤血球数減少	69.0%	80	78.9%	45	鼻咽頭炎	25.0%	29	15.8%	9
ヘマトクリット減少	67.2%	78	80.7%	46	発疹	24.1%	28	31.6%	18
食欲不振	61.2%	71	75.4%	43	網状赤血球数減少	24.1%	28	17.5%	10
関節痛	60.3%	70	68.4%	39	AST 増加	22.4%	26	29.8%	17
血小板数減少	57.8%	67	66.7%	38	好酸球百分率減少	21.6%	25	26.3%	15
血中アルブミン減少	57.8%	67	38.6%	22	好酸球百分率増加	21.6%	25	14.0%	8
単球百分率増加	56.0%	65	59.6%	34	ALT 増加	20.7%	24	21.1%	12
血中尿酸増加	53.4%	62	43.9%	25	CRP 増加	15.5%	18	35.1%	20
血中 LDH 増加	47.4%	55	45.6%	26	そう痒症	13.8%	16	26.3%	15
尿中タンパク陽性	46.6%	54	35.1%	20	脱毛症	8.6%	10	22.8%	13

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は IFNβ/R 群 8.6% (10/116 例) 及び IFNα-2b/R 群 10.5% (6/57 例) に、重篤な副作用は IFNβ/R 群 7.8% (9/116 例) 及び IFNα-2b/R 群 7.0% (4/57 例) に認められた (表 7)。

<表7 いずれかの群で1例以上に認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用>

事象	有害事象				副作用			
	IFNβ/R 群 (116例)		IFNα-2b/R 群 (57例)		IFNβ/R 群 (116例)		IFNα-2b/R 群 (57例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	8.6%	10	10.5%	6	7.8%	9	7.0%	4
好中球数減少	1.7%	2	5.3%	3	1.7%	2	5.3%	3
白血球数減少	1.7%	2	0.0%	0	1.7%	2	0.0%	0
悪心	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
嘔吐	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
带状疱疹	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
肺炎	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
血圧上昇	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
Hb 減少	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
浮動性めまい	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
頭痛	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
喘息	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
上気道の炎症	0.9%	1	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
脂肪腫	0.9%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
妄想	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	1.8%	1
乳癌	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
アルツハイマー型認知症	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
皮膚囊腫	0.0%	0	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0

(2) 第Ⅲ相臨床試験（試験番号 532RBV02 <以下、「02 試験」>）：5.3.5.4-2<20 年 月～20 年 月（予定）>（20 XX\*年 Y\*月までの中間報告〈速報〉）

20 歳以上の HCV セログループ 1 で登録前 12 週以内の血中 HCV-RNA 量が高ウイルス量\*の C 型慢性肝炎患者で、うつ病の既往歴がある患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いがあり、登録前 4 週以内のハミルトンうつ病評価尺度（以下、「HAM-D」）17 項目の総スコア†が 8 以上 18 以下の患者（目標症例数 52 例）を対象に、IFNβ とリバビリン併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 34 施設で実施された。

用法・用量は、IFNβ とリバビリン（治験用製剤）を以下の用法・用量で 48 週間併用することとされた。

- ・ IFNβ 6MIU を 1 日 1 回週 6 回、4 週間点滴静注又は静注後、週 3 回、44 週間点滴静注又は静注することとされた（計 48 週間、総投与量 936MIU）。
- ・ リバビリン 登録時の体重に応じ 1 日あたりの投与量を表 8 のとおりとし、1 日 2 回 48 週間経口投与することとされた。

<表8 リバビリンの投与量>

登録時の体重	1日あたりの投与量	用法
50kg 以下	400mg	朝食後：200mg、夕食後：200mg
50kg を超え 60kg 以下	600mg	朝食後：200mg、夕食後：400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	朝食後：400mg、夕食後：400mg
80kg を超えている	1,000mg	朝食後：400mg、夕食後：600mg

HAM-D 及び血球系に関する減量・中止基準については、以下のように規定された。

HAM-D については、精神科医により投与開始 1、2、4、12、24 週及び投与終了時と投与終了後 24 週後に測定され、総スコアが 19 以上となった場合は治験薬の投与中止を検討し、その後、治験薬の投与を継続した場合は 1 週間後を目安に再度 HAM-D の評価を行い、再度

\* アンプリコア HCV モニター法で 100KIU/mL 以上、又はコバス TaqManHCV 法で 5.0LogIU/mL 以上

† うつ病・うつ状態の程度：症状なし 0～7、軽症 8～13、中等症 14～18、重症 19～22、最重症 23 以上

\*新薬承認情報公表時に置き換え

HAM-D の総スコアが 19 以上であった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。また、治験薬投与中に躁病、妄想又は譫妄が認められた場合は治験薬の投与を中止することとされた。

血球系については、Hb 濃度の低下、白血球数、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合は、表 9 の減量及び中止基準に従って、IFNβ 及びリバビリンの投与量を調節することとされた。

なお、Hb 濃度の低下、白血球数、好中球数及び血小板数の減少以外の理由による治験薬の投与量の減量、休薬及び中止については、治験責任医師又は治験分担医師の判断で行うことが可能とされた。

<表 9 減量、休薬及び中止基準>

検査項目		検査値	IFNβ	リバビリン
Hb 濃度	心疾患、又はその既往歴のない患者	10g/dL 未満	用量変更なし	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→800mg/日
		8.5g/dL 未満	中止	中止
	心疾患、又はその既往歴のある患者	10g/dL 未満、又は 投与前値に比べて 2g/dL 以上の低下が 4 週間持続	用量変更なし	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→800mg/日
		8.5g/dL 未満、又は 減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	中止	中止
白血球数 好中球数 血小板数	1,500/mm <sup>3</sup> 未満 750/mm <sup>3</sup> 未満 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	減量 6MIU→3MIU	用量変更なし	
白血球数 好中球数 血小板数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満 500/mm <sup>3</sup> 未満 25,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	中止	

# Hb 濃度減少によりリバビリンを減量した場合は、Hb 濃度の回復が認められても投与量の回復は行わない

## 白血球数、好中球数及び血小板数の減少により IFNβ を減量した場合、白血球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上、好中球数が 750/mm<sup>3</sup> 以上及び血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上への回復が認められれば、治験責任医師又は治験分担医師の判断で投与量の回復が許容された

総投与症例 58 例が FAS とされ、有効性解析対象及び安全性解析対象集団とされた。登録された 58 例全例が投与 24 週を経過した時点で中間評価が実施された。

主要評価項目である投与開始 24 週後の投与中止率<sup>‡</sup> [片側 95%信頼区間] は 8.6% (5/58 例) [-, 14.7%] であり、片側 95%信頼区間が事前に設定した閾値投与中止率 66.7%を下回った。

有効性について、20 XX\*年 Y\*月現在の各時点における HCV-RNA 陰性化率を表 10 に示した。

<表 10 各時点における HCV-RNA 陰性化率 (20 XX\*年 Y\*月までのデータ) >

	投与開始 24 週後	投与終了時	投与終了 12 週後	投与終了 24 週後
評価可能例数	58	45	20	4 <sup>a)</sup>
陰性化例数	26	20	2	0
陰性化率 [片側 95%信頼区間]	44.8% [34.1%, -]	44.4% [32.3%, -]	10.0% [0.0%, -]	0.0% [-, -]

a) 総て投与中止例である

安全性について、20 XX\*年 Y\*月までにおいて、有害事象及び副作用は 100.0% (58/58 例) に認められ、20.0%以上認められた有害事象及び副作用を表 11 に示した。

<sup>‡</sup> 投与開始から 24 週までの間において治験薬投与を中止した症例の割合

\*新薬承認情報公表時に置き換え



<表 11 20.0%以上に認められた有害事象及び副作用 (20 XX\*年 Y\*月までのデータ) >

事象名	有害事象		副作用		事象名	有害事象		副作用	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	58	100.0%	58	不眠症	46.6%	27	46.6%	27
発熱	98.3%	57	98.3%	57	血中アルブミン減少	46.6%	27	44.8%	26
悪寒	84.5%	49	84.5%	49	血中尿酸増加	39.7%	23	37.9%	22
倦怠感	84.5%	49	84.5%	49	鼻咽頭炎	39.7%	23	27.6%	16
頭痛	81.0%	47	81.0%	47	悪心	36.2%	21	36.2%	21
好中球数減少	81.0%	47	81.0%	47	総タンパク減少	36.2%	21	34.5%	20
Hb 減少	79.3%	46	77.6%	45	血中リン減少	32.8%	19	32.8%	19
ヘマトクリット減少	75.9%	44	75.9%	44	血中ビリルビン増加	31.0%	18	29.3%	17
赤血球数減少	72.4%	42	72.4%	42	血中LDH増加	29.3%	17	29.3%	17
白血球数減少	72.4%	42	72.4%	42	血中コレステロール減少	27.6%	16	25.9%	15
網状赤血球数増加	72.4%	42	70.7%	41	下痢	27.6%	16	22.4%	13
血小板数減少	69.0%	40	69.0%	40	口内炎	25.9%	15	25.9%	15
リンパ球百分率増加	62.1%	36	62.1%	36	網状赤血球数減少	25.9%	15	25.9%	15
単球百分率増加	58.6%	34	58.6%	34	そう痒症	25.9%	15	25.9%	15
尿中タンパク陽性	56.9%	33	56.9%	33	嘔吐	25.9%	15	22.4%	13
食欲不振	53.4%	31	53.4%	31	筋痛	24.1%	14	24.1%	14
関節痛	53.4%	31	53.4%	31	尿中血陽性	24.1%	14	20.7%	12
血中カルシウム減少	53.4%	31	53.4%	31	リンパ球百分率減少	20.7%	12	17.2%	10

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 10.3% (6/58 例) (「白血球数減少」2 例、「甲状腺機能亢進症」1 例、「胃腸炎・痔出血」1 例、「胃癌」1 例及び「パーキンソニズム」1 例) に認められ、「白血球数減少」及び「甲状腺機能亢進症」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

## <機構における審査の概略>

### (1) 01 試験及び 02 試験の実施経緯及び審査方針について

本申請に際し、2 つの第Ⅲ相試験成績が提出されているが、実施経緯について申請者は、以下のように説明している。

IFNβ・リバビリン併用療法の開発を目的として 20 年 月 から実施した 01 試験は、IFN 製剤による当時の標準治療の投与期間であった 24 週間で実施した。しかし、01 試験実施中に、本邦において IFNα 製剤又は PEG IFNα 製剤とリバビリンの 48 週間併用療法により 24 週間投与に比べて有効性が著しく向上するとの試験成績が得られ、現在では、セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対しては、PEG IFNα 製剤とリバビリンとの併用療法の 48 週間投与が推奨されている (厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 2008 (以下、「治療ガイドライン」))。このように、IFN 製剤について、本邦の C 型慢性肝炎患者の半数以上を占めるセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対し 48 週間投与が標準となっている現状では、24 週間投与の 01 試験成績のみでは IFNβ・リバビリン併用療法の有効性及び安全性に関する情報が不十分と考えられた。

一方で、PEG IFNα 製剤・リバビリン併用療法については、副作用 (臨床検査値の異常 (主に血液検査値の減少)、抑うつ、不眠、全身倦怠感等) のため治療を中止せざるを得ない患者が存在することが問題点として挙げられている。このうち、抑うつ等の副作用については、IFNβ では IFNα 製剤に比較して発現が少ない可能性が示唆されていることから (日本臨牀 62: 519-522, 2004)、うつ病等のために、IFNα 製剤又は PEG IFNα 製剤・リバビリン併

\*新薬承認情報公表時に置き換え

用療法が困難な患者に対し、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法が治療の選択肢となる可能性が考えられた。そのため、うつ病等により PEG IFN $\alpha$  製剤・リバビリン併用療法の標準療法が施行困難な患者を対象とし、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の忍容性を確認することを主目的とする 02 試験を実施した。

02 試験では、「投与開始 24 週後における投与中止率」を主要評価項目とし、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の 48 週間投与による安全性及び有効性（投与終了後 24 週後の SVR）を確認することとした（臨床試験の概略は「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅲ相臨床試験」の項参照）。なお、主要評価項目の設定根拠は、01 試験において、うつ状態が認められた患者の 83.3%（10/12 例）で投与開始後 24 週以内にうつ状態が発現したこと、IFN 製剤によりうつ状態が認められた 19 例すべてが 6 ヶ月以内にうつ状態を発現していたと報告されていること（精神医学 39: 291-299, 1997）による。

機構は、以下のように考える。

01 試験の 24 週間投与による成績から、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有効性及び安全性を IFN $\alpha$  製剤・リバビリン併用療法の成績と比較検討することは可能ではあるものの、01 試験開始時とは異なり現在のセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する投与期間は 48 週間が標準となっていることから、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の評価を行うにあたり、24 週間投与の成績のみでは、現時点において不十分であると考え。したがって、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法についても 48 週間投与の成績を確認することが必要であると考え。

一方で、申請者が説明するように、うつ病等の問題のある患者の中には現在の標準療法が施行できない患者がいることも事実であり、また、C 型慢性肝炎治療における問題点として副作用による治療中止が挙げられていることも考慮すると（「C 型肝炎対策等の一層の推進について」平成 17 年 8 月 2 日 C 型肝炎対策等に関する専門家会議）、施行可能な治療法があるのであれば早急に提供する必要があると考える。ただし、IFN $\beta$  製剤では抑うつ等の精神症状の副作用が少ない可能性に言及した報告はあるものの（日本臨床 62: 519-522, 2004）、IFN $\beta$  と IFN $\alpha$  製剤の抑うつ等の精神症状の副作用発現率を直接比較検討した臨床試験成績は報告されておらず、当該患者において忍容性が得られるのかは不明である。このような状況を踏まえると、現在慎重投与の対象とされているうつ病等の問題がある患者を対象に実施した 02 試験成績は、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の安全性を評価するうえでは一定の有用性があるものと考え。

以上を考慮し、機構は、IFN $\beta$ ・リバビリン併用による 48 週間投与試験は実施中であるが（試験終了予定：20 年 月まで）、以下に挙げる理由から、うつ病等の問題がある患者に対する一定期間の投与成績を以て忍容性を確認するとともに、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の評価を行うことはやむを得ないと考えた。

- ・ C 型慢性肝炎は不可逆的かつ進行性の病態を辿り、また、本邦における主要な患者層は高齢化しているため、早急に対応が必要であると考えられること
- ・ IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の 48 週間投与終了 24 週後の SVR を確認するためには長期の試験期間が必要となり、時間を要すること
- ・ PEG IFN $\alpha$  製剤や IFN $\alpha$  製剤の投与が困難な患者に対しウイルス血症を改善する治療法は

IFN $\beta$  単独療法しかないこと

- 01 試験成績より、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有効性が期待できると考えられたこと（「(2) 有効性について」の項参照）
- IFN $\beta$  について、C 型肝硬変患者を対象に 24 週間以上、48 週間まで単独投与する製造販売後臨床試験が実施されているが、投与開始 25 週以降に認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、試験薬との因果関係が否定された胆管癌の 1 例を除き、総て既知の事象であったため、48 週投与することで特段の問題は認められていないと考えられること
- IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有害事象は投与初期に多く認められ、IFN $\alpha$  製剤とリバビリン併用時と比べ特段注意すべき事象は認められていないこと（「(3) 安全性について」の項参照）

以上より、本申請に対する審査方針としては、有効性及び安全性に関する主要な評価は 01 試験により行うこととし、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法に関する補足的な情報として、02 試験における忍容性及び安全性情報を使用することとした。

ただし、02 試験の有効性（SVR 率）及び安全性については、試験終了後速やかに確認し、必要に応じて適切な対応をとることが必要と考える。

以上の審査方針については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (2) 有効性について

機構は、①～④より、高ウイルス量の患者及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者に対し、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有効性は期待できると考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

### ① 主要評価項目について

01 試験における主要評価項目は SVR 率とされ、02 試験においても、副次評価項目として SVR 率が設定されている。

機構は、米国肝臓病学会（AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases）の診療ガイドライン（Hepatology 39: 1147-1171, 2004）及び「アジア太平洋地域における B 型肝炎、C 型肝炎の予防と治療に関するコンセンサスとしての報告」（J Gastroenterol Hepatol 15: 825-841, 2000）において、現時点で C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の中で最も重要な評価指標は SVR であるとされていること、SVR は慢性炎症の原因である HCV 排除の指標であること、HCV の排除が非代償性肝硬変や肝細胞癌への進展リスク減少に関連しており SVR は治療目標となるとされていることから（J Hepatology 42: S65-S74, 2005）、SVR を指標として IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有効性を評価することは妥当と考える。

### ② 有効性の評価方法について

申請者は、01 試験の対象 A（セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者）及び対象 B（セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者、及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者）における IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有効性を、点推定値に基づいて判断する

ことの適切性について、以下のように説明した。

セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者を対象に実施された IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の 24 週間投与の試験成績から（イントロン A 注射用 300、他の添付文書）、01 試験の対象 A における IFN $\alpha$ -2b/R 群の SVR 率は約 15%と推定し、臨床的に許容可能な非劣性のマージンは最大でも 5%（15%の 1/3）が妥当と考えた。そこで、通常の仮説検定に基づく方法（両群の有効割合 15%、非劣性マージン 5%、有意水準 両側 5%、検出力 80%）で症例数を算出すると 1 群 800 例程度が必要となった。また、対象 B に関しては、既に高い有効割合を示す治療法が確立されているため、登録可能症例数は数十例程度と予測した。

しかし、IFN 製剤の治験実施経験のある医療機関への調査から、01 試験に登録可能な症例数は全体でも最大 150 例が限度と見積られた。したがって、01 試験では対象 A 及び対象 B とともに、通常の仮説検定に基づく方法では十分な検出力を達成しうる症例数を確保することは不可能と予測されたため、仮説検定に基づく評価は断念せざるを得なかった。

機構は、以下の 2 つの点も踏まえると、C 型慢性肝炎に対する治療法の選択肢を増やすという観点からは、必ずしも非劣性が示されなくても一定程度の有効性と安全性が確認されれば併用投与を認めることは可能であると考え、点推定値に基づく有効性評価を行うことはやむを得ないと考えた。

- ・ IFN $\beta$  は単独で C 型慢性肝炎に対する適応を有しており、一方、リバビリンは IFN $\alpha$  製剤及び PEG IFN $\alpha$  製剤との併用療法の適応を有している薬剤であることを勘案すると、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の有効性も、同様に期待可能であること
- ・ C 型慢性肝炎は不可逆的かつ進行性の病態を迎えるため、早急に対応が必要であると考えられること

### ③ セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者における有効性について

機構は、01 試験の対象 A（セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者）における SVR 率は表 4 に示したとおりであり、事前に設定した i) IFN $\beta$ /R 群の SVR 率の点推定値が 10%以上であること、ii) IFN $\beta$ /R 群の SVR 率の点推定値が IFN $\alpha$ -2b/R 群の SVR 率の点推定値よりも 5%を超えて劣らないこと、の 2 つの基準を満たしていたため、IFN $\beta$ /R 群について IFN $\alpha$ -2b/R 群と比較して一定程度の有効性は期待できると考えた。

なお、対象 A における SVR 率を IFN 治療歴別に分類すると表 12 のとおりであり、治療歴有りの患者では IFN $\alpha$ -2b/R 群に SVR は認められなかった。

<表 12 対象 A における SVR 率>

IFN 治療歴	IFN $\beta$ /R 群	IFN $\alpha$ -2b/R 群
有り	27.6% (8/29 例)	0.0% (0/12 例)
無し	14.5% (9/62 例)	21.2% (7/33 例)

### ④ セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者における有効性について

申請者は、事前に設定した有効性の基準において、IFN $\beta$ /R 群の SVR 率の点推定値が IFN $\alpha$ -2b/R 群の SVR 率の点推定値に対して 15%を超えて劣らないことと設定した理由につ

いて、両群の有効割合を 70% (IFNβ/R 群 20 例及び IFNα-2b 群 10 例) と仮定すると、両群の差の標準誤差は 17.8%となり、15%であれば標準誤差程度のばらつきの範囲内に収まると考えられ、また、臨床的にも許容される効果の減少率は 70%の 2 割程度までと想定されたことから、15%と設定したと説明した。

機構は、01 試験の対象 B (セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者、及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者) における SVR 率は表 4 に示したとおりであり、事前に設定した i) IFNβ/R 群の SVR 率の点推定値が 55%以上であること、ii) IFNβ/R 群の SVR 率の点推定値が IFNα-2b/R 群の SVR 率の点推定値よりも 15%を超えて劣らないこと、の 2 つの基準を満たしていたため、IFNβ/R 群について少なくとも一定の有効性は期待できると考える。

なお、対象 B における SVR 率をウイルス量別及び IFN 治療歴別に分類すると表 13 のとおりであり、セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者の SVR 率に IFNβ/R 群と IFNα-2b/R 群で大きな差は認められなかったが、その他の患者層については、患者数が少なく、傾向を確認することはできなかった。

<表 13 対象 B における SVR 率>

HCV-RNA 量	IFN 治療歴	群	HCV セログループ	
			セログループ 1	セログループ 1 以外
低ウイルス量 (100KIU/mL 未満、又は 1Meq/mL 未満)	有り	IFNβ/R 群	-	100.0% (2/2 例)
		IFNα-2b/R 群	-	-
高ウイルス量 (100KIU/mL 以上、又は 1Meq/mL 以上)	問わず	IFNβ/R 群	100.0% (1/1 例) <sup>a)</sup>	76.2% (16/21 例)
		IFNα-2b/R 群	-	83.3% (10/12 例)
欠測 <sup>b)</sup>		IFNβ/R 群	-	100.0% (1/1 例)
合計		IFNβ/R 群	100.0% (1/1 例)	79.2% (19/24 例)
		IFNα-2b/R 群	-	83.3% (10/12 例)

a) 登録時のウイルス量は 97KIU/mL であったため、対象 B とされたが、投与開始直前のウイルス量は 110KIU/mL であったため、高ウイルス量として分類した

b) 測定機関へ検体未提出のため

### (3) 安全性について

機構は、次の①～③について検討し、01 試験において、IFNβ/R 群及び IFNα-2b/R 群を比較したところ、IFNβ とリバビリン併用時に特異的な有害事象は特段認められていないため、IFNβ・リバビリン併用療法においても既存の IFNα-2b・リバビリン併用療法と同様の注意を払うことで、安全性上新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。ただし、IFNβ とリバビリンを 48 週間投与した試験成績は現時点で得られていないため、現在実施中の 02 試験の成績が得られた段階で安全性情報を確認する必要があると考える。

#### ① 有害事象について

01 試験において、IFNβ/R 群及び IFNα-2b/R 群で認められた有害事象のうち、IFNα-2b/R 群よりも IFNβ/R 群の発現頻度が高く、かつ発現頻度に 10.0%以上の差が認められた有害事象を表 14 に示した。重篤な有害事象には、特段の群間差は認められなかった。

申請者は、IFNβ/R 群で有害事象の発現頻度が高かった事象について、以下のように説明した。

IFNα-2b/R 群よりも IFNβ/R 群の発現頻度が高く、かつ発現頻度に 10.0%以上の差が認められた有害事象のうち、投与群間の発現頻度について、統計学的に有意な差が認められた

事象（投与群間の発現頻度の差の 95%信頼区間が 0.0 を含まなかった事象）は、悪寒、胃不快感、血中アルブミン減少、血中コレステロール増加及び網状赤血球数増加であった。悪寒については、IFN 治療において頻発するインフルエンザ様症状の一つであると考えられるが、他のインフルエンザ様症状（発熱、倦怠感、食欲不振等）に投与群間差は認められていなかったため、この差は臨床的に意義のある差ではないと考えた。胃不快感については胃腸障害全般で群間差が認められていないため、この差は臨床的に意義のある差ではないと考えた。各臨床検査値については、関連する有害事象に明確な差異は認められていないため、この差は臨床的に意義のある差ではないと考えた。

<表 14 IFN $\alpha$ -2b/R 群よりも IFN $\beta$ /R 群の発現頻度が高く、かつ、発現頻度に 10.0%以上の差が認められた有害事象>

有害事象	IFN $\beta$ /R 群 (116 例)		IFN $\alpha$ -2b/R 群 (57 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
悪寒	81.0%	94	63.2%	36
網状赤血球数増加	78.4%	91	57.9%	33
血中アルブミン減少	57.8%	67	40.4%	23
尿中タンパク陽性	49.1%	57	36.8%	21
悪心	42.2%	49	31.6%	18
鼻咽頭炎	38.8%	45	28.1%	16
好中球数増加	35.3%	41	22.8%	13
血中 ALP 増加	22.4%	26	12.3%	7
胃不快感	18.1%	21	7.0%	4
血中コレステロール増加	15.5%	18	5.3%	3

機構は、発現頻度に差異が認められたものの、これらの有害事象は PEG IFN $\alpha$  製剤又は IFN $\alpha$  とリバビリンを併用時にも認められる有害事象であること、重篤な有害事象には特段の差は認められなかったことから、PEG IFN $\alpha$  製剤又は IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法と同様に注意することで、安全性に特段問題は生じないと考えた。

## ② 有害事象の発現時期について

01 試験の IFN $\beta$ /R 群と 02 試験（20 XX\*年 Y\*月までのデータ）を併合し、IFN $\beta$  とリバビリン併用投与中に全体で 20.0%以上に認められた有害事象の発現時期の推移を表 15 及び表 16 に示した。

01 試験の IFN $\alpha$ -2b/R 群と同様に、有害事象の多くが投与初期に発現しており、投与開始 12 週以降に発現した有害事象の発現頻度は、鼻咽頭炎を除き、12 週までと比較して低かった。

機構は、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法においても、既存の IFN 製剤・リバビリン併用療法と同様に注意することで、新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

## ③ 有害事象による減量、休薬及び投与中止例について

IFN $\beta$  投与期間中に有害事象を発現し、減量・休薬又は投与中止となった患者の割合を表 17 に、血球系の減少により減量・休薬又は投与中止となった患者の割合を表 18 に示した。

\*新薬承認情報公表時に置き換え

申請者は、「減量、休薬、中止」のいずれかを要した患者の割合が 01 試験の両群と比べて 02 試験で多かった原因について、好中球数減少により減量した患者の割合が 01 試験より 02 試験で多かったためであると推察している。好中球数減少による IFN 製剤の減量症例数が 01 試験の両群と比べて 02 試験で多かった原因については、投与開始前の好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者の割合が、01 試験の IFN $\alpha$ -2b/R 群 15.8% (9/57 例) 及び IFN $\beta$ /R 群 24.1% (28/116 例) に対し、02 試験 31.0% (18/58 例) と 02 試験で高く、また、減量した患者の投与開始前の好中球数は 01 試験の両群よりも 02 試験で低かったこと (01 試験: IFN $\alpha$ -2b/R 群 2,388 $\pm$ 545/mm<sup>3</sup> 及び IFN $\beta$ /R 群 2,233 $\pm$ 856/mm<sup>3</sup>、02 試験 1,875 $\pm$ 735/mm<sup>3</sup> (平均値 $\pm$ 標準偏差) ) と関連していると推察している。

<表 15 01 試験の IFN $\beta$ /R 群及び 02 試験で IFN $\beta$ ・リバビリン併用投与中に全体で 20.0%以上に認められた有害事象の発現時期の推移 (投与 8 週まで) >

有害事象	投与開始からの期間							
	～2 週 (174 例)		3～4 週 (173 例)		5～6 週 (171 例)		7～8 週 (170 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	174	93.6%	162	60.8%	104	44.7%	76
重篤な有害事象	3.4%	6	2.9%	5	0.0%	0	0.6%	1
死亡	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
中止に至った有害事象	1.7%	3	1.2%	2	0.0%	0	0.6%	1
発熱	97.1%	169	1.2%	2	0.0%	0	0.6%	1
倦怠感	75.9%	132	6.4%	11	1.8%	3	1.2%	2
悪寒	79.9%	139	1.7%	3	0.0%	0	0.0%	0
頭痛	74.7%	130	5.8%	10	0.6%	1	0.0%	0
好中球数減少	73.6%	128	8.1%	14	1.8%	3	0.6%	1
Hb 減少	9.2%	16	39.3%	68	8.8%	15	3.5%	6
白血球数減少	46.0%	80	17.9%	31	3.5%	6	2.9%	5
網状赤血球数増加	2.3%	4	25.4%	44	17.0%	29	7.6%	13
赤血球数減少	10.3%	18	32.9%	57	8.8%	15	5.3%	9
リンパ球百分率増加	59.2%	103	8.1%	14	3.5%	6	1.2%	2
ヘマトクリット減少	7.5%	13	37.0%	64	8.8%	15	5.3%	9
血小板数減少	57.5%	100	2.9%	5	1.2%	2	0.0%	0
関節痛	55.2%	96	1.7%	3	0.0%	0	0.6%	1
食欲不振	46.0%	80	6.9%	12	0.0%	0	0.6%	1
単球百分率増加	48.9%	85	8.1%	14	3.5%	6	0.6%	1
血中アルブミン減少	30.5%	53	21.4%	37	2.3%	4	0.0%	0
尿中タンパク陽性	15.5%	27	24.9%	43	7.0%	12	1.8%	3
血中尿酸増加	41.4%	72	4.6%	8	1.2%	2	1.8%	3
血中 LDH 増加	16.1%	28	8.1%	14	5.3%	9	0.6%	1
血中カルシウム減少	21.8%	38	11.6%	20	2.9%	5	0.6%	1
悪心	26.4%	46	5.8%	10	1.8%	3	0.0%	0
不眠症	25.9%	45	3.5%	6	1.2%	2	0.0%	0
筋痛	31.0%	54	2.3%	4	0.0%	0	0.0%	0
血中リン減少	4.0%	7	11.0%	19	5.3%	9	1.8%	3
鼻咽頭炎	2.3%	4	3.5%	6	1.2%	2	3.5%	6
総タンパク減少	17.2%	30	9.2%	16	4.1%	7	0.0%	0
血中コレステロール減少	20.7%	36	2.9%	5	1.2%	2	1.8%	3
血中ビリルビン増加	23.0%	40	4.0%	7	1.2%	2	0.0%	0
リンパ球百分率減少	1.7%	3	4.0%	7	1.8%	3	1.8%	3
網状赤血球数減少	19.5%	34	2.3%	4	0.6%	1	0.0%	0
発疹	14.4%	25	1.2%	2	1.2%	2	1.2%	2
好中球数増加	0.6%	1	3.5%	6	2.3%	4	1.2%	2

<表 16 01 試験の IFNβ/R 群及び 02 試験で IFNβ とリバビリン併用投与中に全体で 20.0%以上に認められた有害事象<sup>a)</sup> の発現時期の推移>

有害事象	投与開始からの期間								合計 (174 例)	
	～12 週 (174 例)		13～24 週 (169 例)		25～36 週 (54 例)		37～48 週 (53 例)		発現率	例数
全体	100.0%	174	91.7%	155	87.0%	47	73.6%	39	100.0%	174
重篤な有害事象	6.3%	11	1.2%	2	1.9%	1	1.9%	1	8.6%	15
死亡	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
中止に至った有害事象	4.0%	7 <sup>b)</sup>	1.8%	3 <sup>b)</sup>	3.7%	2	1.9%	1	6.9%	12
発熱	98.3%	171	2.4%	4	3.7%	2	1.9%	1	98.3%	171
倦怠感	85.6%	149	4.7%	8	3.7%	2	0.0%	0	87.9%	153
悪寒	81.0%	141	1.2%	2	0.0%	0	1.9%	1	82.2%	143
頭痛	79.9%	139	1.8%	3	5.6%	3	9.4%	5	81.0%	141
好中球数減少	78.7%	137	6.5%	11	5.6%	3	5.7%	3	79.3%	138
Hb 減少	64.4%	112	11.8%	20	7.4%	4	0.0%	0	75.3%	131
白血球数減少	69.0%	120	14.8%	25	3.7%	2	9.4%	5	73.6%	128
網状赤血球数増加	68.4%	119	5.9%	10	3.7%	2	5.7%	3	73.0%	127
赤血球数減少	62.1%	108	8.9%	15	5.6%	3	0.0%	0	69.5%	121
リンパ球百分率増加	68.4%	119	5.3%	9	5.6%	3	0.0%	0	69.0%	120
ヘマトクリット減少	61.5%	107	8.3%	14	9.3%	5	0.0%	0	68.4%	119
血小板数減少	60.9%	106	2.4%	4	1.9%	1	0.0%	0	60.9%	106
関節痛	56.9%	99	1.8%	3	1.9%	1	1.9%	1	58.0%	101
食欲不振	54.0%	94	3.0%	5	1.9%	1	1.9%	1	58.0%	101
単球百分率増加	56.9%	99	7.7%	13	7.4%	4	1.9%	1	57.5%	100
血中アルブミン減少	53.4%	93	5.3%	9	0.0%	0	1.9%	1	54.0%	94
尿中タンパク陽性	46.0%	80	5.9%	10	1.9%	1	3.8%	2	50.6%	88
血中尿酸増加	46.6%	81	4.1%	7	1.9%	1	0.0%	0	48.3%	84
血中 LDH 増加	32.8%	57	10.1%	17	5.6%	3	3.8%	2	41.4%	72
血中カルシウム減少	36.8%	64	5.9%	10	3.7%	2	1.9%	1	40.2%	70
悪心	34.5%	60	3.6%	6	7.4%	4	5.7%	3	39.7%	69
不眠症	32.2%	56	4.7%	8	3.7%	2	1.9%	1	37.4%	65
筋痛	35.1%	61	2.4%	4	1.9%	1	0.0%	0	36.2%	63
血中リン減少	28.2%	49	6.5%	11	3.7%	2	0.0%	0	33.9%	59
鼻咽頭炎	13.2%	23	14.8%	25	13.0%	7	17.0%	9	31.6%	55
総タンパク減少	29.9%	52	2.4%	4	1.9%	1	0.0%	0	31.0%	54
血中コレステロール減少	25.9%	45	3.6%	6	3.7%	2	3.8%	2	29.3%	51
血中ビリルビン増加	28.2%	49	2.4%	4	1.9%	1	3.8%	2	29.3%	51
リンパ球百分率減少	13.8%	24	8.3%	14	1.9%	1	9.4%	5	22.4%	39
網状赤血球数減少	22.4%	39	0.0%	0	0.0%	0	1.9%	1	22.4%	39
発疹	18.4%	32	4.1%	7	0.0%	0	0.0%	0	20.7%	36
好中球数増加	11.5%	20	10.1%	17	1.9%	1	7.5%	4	20.7%	36

<sup>a)</sup> IFNβ とリバビリン併用投与中に認められた有害事象 (投与終了後に認められた有害事象は含まない)

<sup>b)</sup> 1 例重複有り

<表 17 有害事象による減量・休薬又は投与中止症例数>

対応	薬剤	01 試験				02 試験 <sup>a)</sup>	
		IFNα-2b/R 群 (57 例)		IFNβ/R 群 (116 例)		IFNβ/R 群 (58 例)	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
減量のみ	IFNβ 又は IFNα-2b	5.3%	3	3.4%	4	15.5%	9
	R	24.6%	14	24.1%	28	12.1%	7
	IFNβ/R 又は IFNα-2b/R 両剤	8.8%	5	1.7%	2	6.9%	4
休薬のみ	IFNβ 又は IFNα-2b	—	—	0.9%	1	—	—
	R	—	—	—	—	—	—
	IFNβ/R 又は IFNα-2b/R 両剤	—	—	0.9%	1	5.2%	3
減量及び休薬	IFNβ 又は IFNα-2b	—	—	1.7%	2	3.4%	2
	R	—	—	—	—	3.4%	2
	IFNβ/R 又は IFNα-2b/R 両剤	—	—	—	—	5.2%	3
投与中止 <sup>b)</sup>	IFNβ 又は IFNα-2b	—	—	—	—	—	—
	R	—	—	—	—	—	—
	IFNβ/R 又は IFNα-2b/R 両剤	8.8%	5	5.2%	6	10.3%	6
減量、休薬、中止のいずれかあり		47.4%	27	37.9%	44	62.1%	36
減量、休薬、中止なし		52.6%	30	62.1%	72	37.9%	22

R:リバビリン、—: 該当なし

<sup>a)</sup> 平成 ZZ\*年 Y\*月までの集計

<sup>b)</sup> 「減量」又は「休薬」後に投与中止した患者は「投与中止」のみにカウント

\*新薬承認情報公表時に置き換え



＜表 18 血球系パラメータの減少により減量、休薬及び投与中止に至った患者の割合＞

			01 試験				02 試験 <sup>a)</sup>	
			IFN $\alpha$ -2b/R 群 (57 例)		IFN $\beta$ /R 群 (116 例)		IFN $\beta$ /R 群 (58 例)	
薬剤	対応	原因	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
IFN 製剤	減量	白血球数減少	3.5%	2	1.7%	2	3.4%	2
		好中球数減少	10.5%	6	7.8%	9	27.6%	16
		血小板数減少	-	-	-	-	1.7%	1
		Hb 値減少	-	-	-	-	-	-
	休薬	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	-	-	0.9%	1	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	-	-	-	-	-	-
	投与中止 <sup>b)</sup>	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	3.5%	2	-	-	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	1.8%	1	-	-	1.7%	1
R	減量	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	-	-	-	-	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	33.3%	19	26.7%	31	27.6%	16
	休薬	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	-	-	0.9%	1	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	-	-	-	-	-	-
	投与中止 <sup>b)</sup>	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	3.5%	2	-	-	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	1.8%	1	-	-	1.7%	1
IFN $\beta$ /R 又は IFN $\alpha$ -2b/R 両剤	減量	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	-	-	-	-	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	-	-	-	-	-	-
	休薬	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	-	-	0.9%	1	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	-	-	-	-	-	-
	投与中止 <sup>b)</sup>	白血球数減少	-	-	-	-	-	-
		好中球数減少	3.5%	2	-	-	-	-
		血小板数減少	-	-	-	-	-	-
		Hb 値減少	1.8%	1	-	-	1.7%	1

R:リバビリン、-:該当なし

a) 平成 ZZ\*年 Y\*月までの集計

b) 「減量」又は「休薬」後に投与中止した患者は「投与中止」のみにカウント

機構は、以下のように考えた。

02 試験の IFN $\beta$ /R 群において、01 試験の IFN $\beta$ /R 群及び IFN $\alpha$ -2b/R 群と比べて減量、休薬、中止のいずれかを要した症例の割合が高かったことの原因として、02 試験では好中球数減少により IFN 製剤を減量した患者の割合が高かったことが寄与している可能性があるとする申請者の説明は理解可能である。また、02 試験の IFN $\beta$ /R 群で、01 試験の IFN $\beta$ /R 群及び IFN $\alpha$ -2b/R 群と比べて好中球数減少により IFN $\beta$  を減量した割合が高かったことについて、明確な理由は不明であるが、その他の減量・休薬・投与中止の割合に大きな違いは認められず、これら血球系のパラメータの変動は既存の IFN 製剤・リバビリン併用療法でも認められる事象であるため、既存の IFN 製剤・リバビリン併用療法と同様に注意することで、新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

\*新薬承認情報公表時に置き換え

#### (4) 精神症状への影響について

機構は、以下の①～③について検討し、02試験において、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法は、うつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがあり、IFN $\alpha$ 製剤の投与が困難と判断されたC型慢性肝炎患者に対し、多くの患者で投与中止となることなく24週以上継続投与が可能であったことを確認した。しかし、02試験の組入れ患者数は58例と限られており、対照群も設定されていないこと、精神科と連携することにより慎重な経過観察のうえ実施された試験であることから、02試験成績を以てIFN $\beta$ ・リバビリン併用療法では既存療法に比し抑うつ等による中止例が少ないと判断することはできない。したがって、投与成績が得られたとはいえ、現在IFN $\beta$ を含むIFN製剤の添付文書で慎重投与対象とされているうつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがあるC型慢性肝炎患者に対し、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法を推奨することは困難であり、慎重な投与が必要であることには変わりはないと考える。

なお、医療現場においてIFN $\beta$ ・リバビリン併用療法がうつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがあるC型慢性肝炎患者に使用される際には、02試験に準じ、投与開始前に精神科医が患者の精神状態の評価を行い、HAM-Dの総スコア19以上に相当する重症以上のうつ病に該当しないことを確認すること、投与前には患者に精神障害の初期症状等、注意事項を十分に説明すること、投与開始後も定期的に精神科医が診察を行うこと等、消化器科と精神科が密接に連携して対応することが必要と考える。

以上の機構の判断及び必要な対応について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### ① 精神障害に関する有害事象について

01試験及び02試験(20XX年Y月までのデータ)の精神障害に関連する有害事象を表19に示した。01試験においてIFN $\beta$ /R群とIFN $\alpha$ -2b/R群の精神障害の有害事象発現率に特段の差異は認められなかった。一方、01試験と02試験のIFN $\beta$ /R群の精神障害の有害事象発現率を比較すると、不眠症、気分変動及びうつ病では5.0%以上の差異が認められ、02試験の投与開始24週までの試験成績では、不眠症43.1%(25/58例)、気分変動8.6%(5/58例)及びうつ病8.6%(5/58例)であり、01試験と比較して、不眠症及びうつ病が5.0%以上多く認められた。

申請者は、この理由をうつ病の既往・合併症ありの患者の割合が01試験のIFN $\beta$ /R群では0.9%(1/116例)、02試験では100.0%(58/58例)であり、01試験のIFN $\beta$ /R群と比較して02試験で明らかに多かったことに起因すると考える、と説明した。

以上から、機構は、01試験において、IFN $\beta$ /R群とIFN $\alpha$ -2b/R群の精神障害の有害事象の発現率に大きな差は認められないことを確認した。一方、02試験においては不眠症及びうつ病の発現率が01試験に対し高くなる傾向が認められたが、両試験の患者背景の違いが影響している可能性があると考えられ、うつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがある患者にIFN $\beta$ ・リバビリン併用療法を実施する際には、精神障害に関する有害事象の発現により注意深い経過観察と対応が必要と考える。

<表 19 精神障害に関連した有害事象発現状況 (01 及び 02 試験)>

	01 試験				02 試験	
	IFN $\alpha$ -2b/R 群 (57 例)		IFN $\beta$ /R 群 (116 例)		IFN $\beta$ /R 群 (58 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
精神障害全体	43.9%	25	43.1%	50	62.1%	36
不眠症	35.1%	20	33.6%	39	46.6%	27
気分変動	5.3%	3	5.2%	6	12.1%	7
うつ病	1.8%	1	0.9%	1	12.1%	7
不安	1.8%	1	2.6%	3	6.9%	4
睡眠障害	0.0%	0	0.9%	1	3.4%	2
抑うつ気分	0.0%	0	3.4%	4	3.4%	2
抑うつ症状	5.3%	3	1.7%	2	3.4%	2
無感情	1.8%	1	1.7%	2	1.7%	1
感情不安定	0.0%	0	0.9%	1	1.7%	1
心身症	0.0%	0	0.0%	0	1.7%	1
神経症	0.0%	0	0.0%	0	1.7%	1
易興奮性	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
初期不眠症	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
気力低下	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
感情的苦悩	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
譫妄	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
妄想	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
躁病	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0
パニック発作	1.8%	1	0.0%	0	0.0%	0

## ② 精神障害による投与中止、減量及び休薬について

02 試験の主要評価項目である投与開始 24 週後の投与中止率 [片側 95%信頼区間] は、8.6% (5/58 例) [-, 14.7%] であり、事前に設定された 66.7%を下回っていた。また、投与中止の理由は、有害事象 4 例 (「胃癌」、「急性胃腸炎及び痔出血」、「薬疹及び倦怠感」及び「睡眠障害」)、その他の理由 1 例 (神経症〈合併症〉のため、注射を嫌がり協力が得られなかったため) であり、精神障害に関連する理由で中止となった例は認められなかった。

02 試験の投与開始 24 週間までの中間解析結果において、HAM-D 総スコアの規定 (HAM-D 総スコア $\geq$ 19) による治験薬の減量又は投与中止症例は認められなかったが、精神障害関連の有害事象として、「うつ病」により IFN $\beta$  及びリバビリンの減量が 1 例、休薬が 1 例認められた。また、20 XX\*年 Y\*月までのデータでも、HAM-D 総スコアの規定 (HAM-D 総スコア $\geq$ 19) による治験薬の減量又は投与中止症例、並びに精神障害関連の有害事象として「うつ病」により IFN $\beta$  及びリバビリンが減量又は休薬された患者は、追加されなかった。

一方、01 試験において有害事象により投与が中止された患者の割合は、IFN $\beta$ /R 群 5.2% (6/116 例) 及び IFN $\alpha$ -2b/R 群 8.8% (5/57 例) であり、精神障害関連の有害事象として、IFN $\beta$ /R 群で「抑うつ症状」が 1 例、IFN $\alpha$ -2b/R 群で「抑うつ症状・パニック発作」及び「妄想・譫妄」がそれぞれ 1 例認められた。また、精神障害関連の有害事象を発現した患者のうち、IFN $\beta$ /R 群で「抑うつ症状」により IFN $\beta$  及びリバビリンの休薬が 1 例、IFN $\alpha$ -2b/R 群で「抑うつ症状」により IFN $\alpha$ -2b の減量が 1 例及び IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの休薬が 1 例認められた。

\*新薬承認情報公表時に置き換え

以上から、機構は、01 試験において IFNβ/R 群と IFNα-2b/R 群で精神障害関連の有害事象による中止、休薬及び減量を要した症例数に大きな差異は認められていないこと、うつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがある C 型慢性肝炎患者を対象とした 02 試験においても、精神障害関連の有害事象により投与の継続が困難となる患者は限られていたことを確認した。

### ③ HAM-D 総スコアの推移について

02 試験における HAM-D 総スコアについて、IFNβ 及びリバビリンの併用投与開始前からの変化量の推移を表 20 に示したが、HAM-D 総スコアの変化量に大きな変動は認められなかった。

<表 20 HAM-D 総スコアの投与開始前からの変化量>

	HAM-D 総スコア 投与開始前	HAM-D 総スコアの変化量							
		1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	48 週後 (投与中止時)	投与終了 24 週後	
全体 (58 例)	例数	58	58	57	56	56	53	4	-
	平均値±標準偏差	3.1±3.5	0.1±3.1	0.0±2.8	0.1±3.7	0.2±2.9	0.1±4.1	4.5±4.1	-
うつ病既往歴有 (38 例)	例数	38	38	37	36	36	35	2	-
	平均値±標準偏差	2.0±3.2	0.5±3.2	0.6±2.7	0.9±3.8	0.8±2.6	0.6±4.1	0, 8 <sup>a)</sup>	-
IFNα 製剤由来 (29 例)	例数	29	29	28	27	27	26	2	-
	平均値±標準偏差	1.7±2.5	0.8±2.4	0.9±1.9	0.6±3.2	0.3±1.9	0.5±2.6	0, 8 <sup>a)</sup>	-
IFNα 製剤以外由来 (5 例)	例数	5	5	5	5	5	5	-	-
	平均値±標準偏差	0.4±0.5	1.8±2.5	1.2±2.3	2.8±6.3	2.6±4.6	4.2±7.2	-	-
不明 (4 例)	例数	4	4	4	4	4	4	-	-
	平均値±標準偏差	6.3±6.2	-2.8±6.7	-2.3±5.9	0.0±4.2	1.3±3.2	-2.8±5.3	-	-
うつ病合併有 (20 例)	例数	20	20	20	20	20	18	2	-
	平均値±標準偏差	5.2±3.3	-0.8±2.7	-1.1±2.8	-1.2±3.2	-0.9±3.1	-1.0±4.0	2, 8 <sup>a)</sup>	-

<sup>a)</sup> 2 例のため、各患者の HAM-D 総スコアを提示した

### (5) 効能・効果について

01 試験は対象 A (セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者) 及び対象 B (セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者) を対象に実施され、有効性については、IFNβ/R 群の SVR 率について一定程度の有効性が期待できる成績が得られており、安全性に特段大きな問題は認められていない。

以上から、IFNβ とリバビリンとの併用に関して IFNα-2b とリバビリンとの併用と同様の効能・効果とすることは差し支えないと考える。

ただし、02 試験の最終成績が得られた段階で、速やかにセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する試験成績を確認し、必要に応じて適切な対応をとることが必要と考える。

また、うつ病の既往歴又はうつ病の合併症あるいはその疑いがある患者を対象とした 02 試験において、事前に設定した値を下回る試験中止率が得られ、当該患者において一定の忍容性があることは期待できると考えられるが、「(4) 精神症状への影響について」の項に記載したように、当該患者に対する投与に際して十分な注意が必要であることには変わりないと考えている。したがって、IFNβ・リバビリン併用療法を積極的に推奨することは困難であり、申請時添付文書(案)の<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に記載された「うつ病・うつ状態の既往歴あるいは合併症、またはその疑いによりインターフェロン アルファ製剤の投与が困難な患者に投与すること。」の記載は削除することが適当と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

## (6) 用法・用量について

### ① IFN $\beta$ の用法・用量について

申請者は、01 及び 02 試験の用法・用量設定根拠について以下のように説明した。

01 試験における IFN $\beta$  の用量は、対象患者がセログループ 1 かつ高ウイルス量、並びに IFN 治療歴有り（無効・再燃例）の難治例を含んでいることを考慮し、C 型慢性肝炎に対する IFN $\beta$  の承認用量のうち最大用量（6MIU）を選択することとした。セログループ 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対する IFN $\alpha$ -2b（10MIU）単独の SVR 率は 2.5%（2/81 例）であること（イントロン A 注射用 300、他の添付文書）、IFN $\beta$  6MIU/日（総投与量 504MIU）投与時の SVR 率は 4.2%（5/118 例）であることから（1997 年 10 月承認取得時の臨床試験）、IFN $\beta$ （6MIU）と IFN $\alpha$ -2b（6MIU）単独投与時の SVR 率は同程度であると考えられ、IFN $\beta$  6MIU/日（総投与量 504MIU）とリバビリンを併用することで、IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用時と同程度の有効性が期待できると考えた。

また、IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の試験成績から、Hb 濃度の減少に対するリバビリン併用の影響を勘案するとともに（イントロン A 注射用 300、他及びレバトールカプセル 200mg 申請資料概要、平成 13 年 11 月承認）、IFN $\beta$  単剤の臨床試験成績において、IFN $\beta$  単剤 6 週間連日投与時の投与 6 週目には Hb 濃度の統計学的に有意な低下が認められたことを考慮し（signrank 検定、 $p < 0.001$ ）、投与初期の連日投与期は 4 週間とし、総投与期間は IFN $\alpha$ -2b の臨床試験成績から、24 週間とした。

一方、02 試験における IFN $\beta$  の総投与期間については、01 試験（24 週間投与）の IFN $\beta$ /R 群と IFN $\alpha$ -2b/R 群の SVR 率が同程度であったため、IFN $\beta$  とリバビリンの併用期間を 48 週間に延長することで、PEG IFN $\alpha$ -2b とリバビリン及び IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの 48 週間併用療法と同様に更なる有効率の向上が期待できると考え、48 週間とした。

機構は、以下のように考える。

C 型慢性肝炎に対する IFN $\beta$  の承認用量のうち最大用量（6MIU）を選択したこと、IFN $\beta$  の初期投与期について、連日投与期を 4 週間としたことについては、理解可能であると考えられるものの、投与初期の連日投与期間を延長することにより HCV RNA 陰性化率が高くなる可能性も考えられ、また、01 試験において IFN $\beta$  の用法・用量についての検討は行われておらず、01 試験及び 02 試験で設定された用量及び投与初期の連日投与期間が至適であるかは不明であると考えられる。

一方、投与期間については、01 試験計画当時の IFN・リバビリン併用療法の標準投与期間が 24 週間であったことを踏まえると、01 試験の投与期間を 24 週間としたことはやむを得なかったと考えるが、現在のセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する標準療法は 48 週間投与であり、IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法では 24 週間から 48 週間に投与期間を延長することにより著しい SVR 率の向上が認められていることから、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法についても 48 週間投与による成績を得ておく必要があると考える。現時点においては、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法について、24 週間までの有効性及び安全性しか確認され

ていないことは添付文書に記載して注意喚起しておく必要があると考える。また、02 試験の成績が得られた段階で、速やかにセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する試験成績を確認し、必要に応じて適切な対応をとることが必要と考える。

なお、血球系の変動による中止及び減量基準については、01 試験及び 02 試験を基に設定することで差し支えないと考える。

## ② リバビリンの用法・用量について

申請者は、以下のように説明した。

01 試験におけるリバビリンの用量は IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の承認時の用法・用量と同一とした。しかし、02 試験の立案時には、リバビリンの承認用量は、PEG IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用の国内第Ⅲ相臨床試験成績に基づき、体重 60kg 以下の場合は 600mg/日、60kg を超え 80kg 以下の場合は 800mg/日、80kg を超える場合は 1,000mg/日と変更されていたため、これに準じた。さらに、PEG IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の審査の際にリバビリンの体重あたりの用量が増加すると高度な副作用発現率及びリバビリンの減量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、リバビリンの用量区切りを再度検討することとされており（ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL、他及びレベトールカプセル 200mg 審査報告書、平成 16 年 10 月承認）、現在、低体重の患者への安全性を考慮し、50kg 以下のセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対して、リバビリンの用量を 400mg/日と設定した PEG IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の製造販売後臨床試験を実施している（20 年 月時点において継続中）。02 試験においても実施中の製造販売後臨床試験も踏まえ、50kg 未満の患者に対するリバビリンの用量を 400mg/日と設定した。

機構は、有効性及び安全性に関する主要な評価対象は 01 試験であることから、IFN $\beta$  及びリバビリンの用法・用量は減量・休薬を含め、01 試験で設定された用法・用量に準じることが一般的ではあると考える。しかし、現在のリバビリンの承認用法・用量は、有効性の観点から 80kg を超える患者では 1,000mg/日とされており、また 02 試験も 80kg を超える患者の用量を 1,000mg/日として実施しているため、IFN $\beta$  とリバビリン併用時における用法・用量は、IFN $\alpha$ -2b 又は PEG IFN $\alpha$ -2b との併用療法の用法・用量に準じ、表 21 のようにすることが妥当と考える。

<表 21 リバビリンの用法・用量>

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
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

また、50kg 未満の患者に対するリバビリン 400mg/日の用量に対しては、02 試験の最終成績が得られた段階で速やかに確認するとともに、別に実施されている低体重患者を対象とした PEG IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の製造販売後臨床試験成績も参考とし、必要に応じて適切な対応をとることが必要と考える。

なお、血球系の変動による中止及び減量基準については、01 試験及び 02 試験を基に設

定することが適当であると考え、50kg 未満の患者に対しては、別に実施されている低体重患者を対象とした PEG IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の製造販売後臨床試験成績も参考としたうえで、適切な対応をとる必要があると考える。

### (7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査骨子（案）について、表 22 のように提示している。

<表 22 製造販売後調査骨子（案）>

目的	IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法（以下、本併用療法）の使用実態下における精神症状（うつ病、うつ状態等）など副作用発現に関する安全性及び有効性を検討する。 本調査で収集された小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性も検討する。また、48 週間を超えて継続した患者に関する安全性及び有効性も検討する。
調査予定例数	登録症例 200 症例以上
調査実施予定期間	8 年間（1 症例あたり最長で 2.5 年間）
調査項目	(1) 患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症、前治療等） (2) 治療記録（IFN $\beta$ 投与状況、併用薬剤等） (3) 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、ウイルス学的検査等） (4) 有害事象（精神症状：うつ病、うつ状態等、その他）

機構は、IFN $\beta$  及びリバビリンを 48 週間併用投与した試験成績は得られていないため、02 試験の最終成績が得られた段階で確認し、必要に応じて適切な対応をする必要があると考える。

また、製造販売後調査において、うつ病等の問題を有する患者に対して、IFN $\beta$  とリバビリン併用時が行われた場合に、精神科の受診状況、精神症状の発現状況については、重点調査項目として確認しておくことが必要と考える。

以上、製造販売後調査等について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## III. 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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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

提出された資料（試験番号 532RBV01：5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否についての治験審査委員会の調査審議が手順書に従っていなかった事例、治験薬が手順書に従って管理されていなかった事例（総投与量の把握）、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の規定された用法・用量からの逸脱、臨床検査の未実施）が認められたが、提出された承認申請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機構は判断した。

#### IV. 総合評価

以上の検討から、機構は IFN $\beta$  及びリバビリンの併用による有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 審査方針について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について（うつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがある患者における安全性も含む）
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について



## 審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 20 日

### 1. 申請品目

- |            |                          |
|------------|--------------------------|
| 1) [販 売 名] | フエロン注射用 600 万 (フエロンから変更) |
| [一 般 名]    | インターフェロン ベータ             |
| [申 請 者 名]  | 東レ株式会社                   |
| [申請年月日]    | 平成 19 年 9 月 26 日         |
| 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 19 年 9 月 26 日         |

### 2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達 第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

#### 1) 審査方針について

機構は、以下のように考えた。

現在のセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する IFN 製剤の投与期間は 48 週間が標準となっており、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の評価を行うにあたり、01 試験の 24 週間投与の成績のみでは不十分であると考えた。しかし、審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料 2) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 01 試験及び 02 試験の実施経緯及び審査方針について」に示したとおり、01 試験の 24 週間投与の比較試験成績から安全性及び有効性の評価を行い、48 週間投与による 02 試験においてうつ病の既往等の問題がある患者に対する IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の一定期間の投与成績を以て忍容性及び安全性を確認することで、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の評価を行うことはやむを得ないと考えた。

以上の機構の審査方針について、専門委員からは以下のような意見が出され、機構の審査方針は支持された。

- ・ 現在の IFN 製剤による標準療法は、週 1 回の皮下投与で施行可能な PEG IFN $\alpha$ ・リバビリン併用療法であり、静脈内投与でかつ頻回投与が必要な IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法は第 2 選択となると考えられる。したがって、臨床現場で IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法が適応となるような、うつ病の既往等の問題により IFN $\alpha$  が投与困難な患者を対象とした 02 試験において、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の安全性を評価することは重要であると考える。
- ・ 国内外のガイドライン及び教科書等で、IFN $\beta$  が抑うつ等の副作用が少ないと明記されたものはないと考える。また、02 試験は、比較対照群が設定されていないこと、抗うつ薬

等の精神神経系に影響を及ぼす薬剤の併用が制限されていないこと<sup>§</sup>、精神科による精神的な支持療法がなされていたこと、登録前 HAM-D 総スコアが 8 以上 18 以下の患者が 20 例含まれていたものの、投与開始直前にはそのうち 16 例が 7 点以下となっていたこと等から、02 試験成績を以て IFN $\beta$  では IFN $\alpha$  製剤と比較して抑うつ等に関する安全性が優れているとするには根拠が脆弱であると考え。しかし、02 試験には IFN $\alpha$  製剤によるうつ病の既往歴のある患者が 50.0% (29/58 例) 含まれており、投与開始後 24 週間までの投与中止率が 8.6% (5/58 例) であることは臨床的には受容可能な値だと考える。

## 2) 有効性について

機構は、01 試験の対象 A (セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者) 及び対象 B (セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者、及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者) における SVR 率は表 4 に示したとおりであり、また、事前に設定した 2 つの基準を満たしていたため、IFN $\beta$ /R 群について IFN $\alpha$ /R 群と比較して一定程度の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

## 3) 安全性について

機構は、01 試験の IFN $\beta$ /R 群及び IFN $\alpha$ -2b/R 群で認められた有害事象を比較したところ、IFN $\beta$ /R 群に特異的な有害事象は特段認められていないため、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法においても既存の IFN $\alpha$ ・リバビリン併用療法と同様の注意を払うことで、安全性上新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

## 4) 精神症状発現の懸念がある患者への投与について

機構は、02 試験において、うつ病の既往等により IFN $\alpha$  製剤の投与が困難と判断された C 型慢性肝炎患者に対し、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法は多くの患者で投与中止となることなく 24 週以上継続投与が可能であったことを確認した。しかし、02 試験の組入れ患者数は 58 例と限られており対照群も設定されていないこと、精神科と連携することにより慎重な経過観察のうえ実施された試験であることから、02 試験成績を以て IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法は IFN $\alpha$  製剤に比し抑うつ等による中止例が少ないと判断することは困難であると考えた。したがって、現在 IFN $\beta$  を含む IFN 製剤の添付文書で慎重投与の対象とされているうつ病の既往歴、又はうつ病の合併症を有するあるいはその疑いがある C 型慢性肝炎患者に対し、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法を推奨することは困難であり、慎重な投与が必要であることには変わりはないと考えた。

また、うつ病の既往等を有する C 型慢性肝炎患者に対し、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法が使用される際には、02 試験に準じ、投与開始前に精神科医が患者の精神状態の評価を行い、重症以上のうつ病に該当しないことを確認すること、投与前には患者に精神神経症状の初期症状

<sup>§</sup> 抗うつ薬等の精神神経系に影響を及ぼす薬剤の併用制限を設定しなかったことが、投与中止率、HAM-D 総スコアの変動、精神神経障害の有害事象の発現に影響した可能性が否定できないが、被験者の安全性に配慮した場合、抗うつ薬等の精神神経系に影響を及ぼす薬剤の併用制限を設けることは倫理的に許容できないと考えた、と申請者は説明している。

等、注意事項を十分に説明すること、投与開始後も定期的に精神科医が診察を行うこと等、消化器科と精神科とが密接に連携して対応することが必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。また、以下の意見も出された。

- ・ 精神症状の懸念のある患者については、精神科との連携が重要と考える。
- ・ IFN $\alpha$  による C 型慢性肝炎の治療ではうつ病の出現のために中断される症例が少なくなく、うつ病の発現率が低い薬剤の開発が喫緊の課題であることを考えた場合、エビデンスとしては弱いものの、02 試験において、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の継続が困難であった患者は限られたことを添付文書に記載すべきである。
- ・ IFN 製剤の副作用として発現する精神症状は極めて多彩であり、意識障害等、通常のうつ病とは異なる症状を呈する場合もあることから、うつ病の既往等を有する患者に IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法を施行する場合には、消化器科医のみではなく、連携する精神科医に対しても、IFN の副作用として発現する可能性のある精神症状について情報提供できるようにする必要があると考える。

機構は、消化器科と精神科が密接に連携できるような体制を構築し、医療関係者及び患者へ情報提供するための資料を作成するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答し、また添付文書についても臨床試験の項の 02 試験成績を適切に整備したため、機構はこれを了承した。

うつ病の既往等を有する患者に IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法が行われる場合、可能な限り精神科のある医療機関で治療を行い、精神科のない医療機関で使用される場合には、近隣の精神科のある医療機関と連携し、定期的に精神科医による診察が受けられるよう、消化器科医に働きかけると同時に、薬剤部や精神科医にも、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の説明を行い、消化器科と精神科の連携について協力を仰ぐこととする。その際には、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の特徴をまとめた資料を使用し、説明する予定である。また、患者に対して、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の目的、治療方法、注意すべき有害事象等をまとめた資料も作成し、情報提供する予定である。

## 5) 効能・効果について

機構は、01 試験は対象 A（セログループ 1 かつ高ウイルス量の患者）及び対象 B（セログループ 1 以外かつ高ウイルス量の患者及び IFN 製剤による治療歴のある低ウイルス量の患者）を対象に実施され、一定程度の有効性が期待できる成績が得られており、安全性に特段大きな問題は認められていないため、IFN $\beta$  とリバビリンとの併用に関して IFN $\alpha$ -2b とリバビリンとの併用と同様の効能・効果とすることは差し支えないと考えた。ただし、02 試験の最終成績が得られた段階で、速やかにセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する試験成績を確認し、必要に応じて適切な対応をとることが必要と考えた。

また、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法を、うつ病の既往歴等を有する患者に対する推奨療法とすることは困難であるため、申請時添付文書（案）の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項に記載された「うつ病・うつ状態の既往歴あるいは合併症、またはその疑いによりインターフェロン アルファ製剤の投与が困難と考えられる患者に投与すること。」（IFN $\beta$ ）又は「イ

インターフェロン ベータと併用する場合は、うつ病・うつ状態の既往歴あるいは合併症、又はその疑いによりインターフェロン 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）の投与が困難な患者であることを確認し、リスクとベネフィットを十分勘案した上で投与すること。」（リバビリン）の記載は削除することが適当と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、【効能・効果】を以下のとおりとし、申請時に追加された＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の記載を削除するよう申請者に求めたところ、申請者は対応する旨回答したため、機構はこれを了承した。

#### 【効能・効果】

##### ○ IFN $\beta$ （フェロン）

リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

- (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

(追加分のみ記載)

##### ○ リバビリン（レボトールカプセル 200mg）

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

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

(下線部追加、変更)

## 6) 用法・用量について

### (1) IFN $\beta$ の用法・用量について

機構は、以下のように考えた。

01 試験において IFN $\beta$  の用法・用量についての検討は行われていないため、01 試験で設定された用法・用量が至適であるかは不明であると考え、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法の IFN の用法・用量は 01 試験を基に設定せざるを得ないとする。

一方、投与期間については、現在のセログループ 1 かつ高ウイルス量の患者に対する標準療法は 48 週間投与であるため、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法については、24 週間までの有効性及び安全性しか確認されていないことを注意喚起する必要があると考える。また、02 試験成績が得られた段階で、再度投与期間に関連する記載を検討することが適当であるとする。

なお、血球系の変動による中止及び減量基準については、01 試験及び 02 試験を基に設定することで差し支えないとする。

以上の機構の判断について、専門委員から、IFN $\beta$  の投与期間について、48 週間投与により

有効性が上昇することも期待されるが、現時点で成績がない以上、24 週間までとせざるを得ないとの意見が出され、機構の判断は、支持された。

## (2) リバビリンの用法・用量について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性に関する主要な評価対象は 01 試験であることから、リバビリンの用法・用量は減量・休薬を含め、01 試験で設定された用法・用量（審査報告 (1) 表 2 参照）に準じて設定することが考えられる。しかし、01 試験におけるリバビリンの用量と現在承認されているリバビリンの用法・用量は異なり、現在は有効性の観点から体重 80kg を超える患者では 1,000mg/日とされている。また、02 試験も体重 80kg を超える患者の用量を 1,000mg/日として実施しているため（審査報告 (1) 表 8 参照）、IFN $\beta$ ・リバビリン併用時における用法・用量は、IFN $\alpha$ -2b 又は PEG IFN $\alpha$ -2b との併用療法の用法・用量に準じ、体重 80kg を超える患者の用量を 1,000mg/日とすることが適当と判断した。

一方、体重 50kg 未満の患者に対するリバビリンの用量に対しては、02 試験の最終成績及び PEG IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の製造販売後臨床試験成績が得られた段階で、必要に応じて適切な対応をとることが必要と考えた。

なお、血球系の変動による中止及び減量基準については、01 試験及び 02 試験を基に設定することが適当であると考え、体重 50kg 未満の患者に対しては、PEG IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の製造販売後臨床試験成績も参考としたうえで、適切な対応をとる必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように変更するよう申請者に指示し、申請者は対応したため、機構はこれを了承した。

また、02 試験が終了した段階で試験成績を速やかに報告すると共に、必要に応じて試験成績を医療現場へ情報提供するよう指示したところ、申請者から、適切に対応するとの回答が得られたため、機構は了承した。

### 【用法・用量】

#### ○ IFN $\beta$ （フェロン）

リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

(追加分のみ記載)

#### ○ リバビリン（レベトールカプセル 200mg）

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺

伝子組換え) 又はインターフェロン ベータと併用すること。

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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
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

(下線部追加、変更)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

○ IFN $\beta$  (フェロン)

・ リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1) 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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
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

2) 本剤の使用にあたっては、ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上であることが望ましい。

3) 本剤及びリバビリンの投与期間は、臨床効果 (HCV-RNA、ALT 等) 及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の変動に注意し、異常が認められた場合には用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること (「重要な基本的注意」の項参照)。

(追加分のみ記載)

## 7) 製造販売後調査等について

機構は、IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法による 48 週間投与の最終成績は得られていないため、02 試験の最終成績が得られた段階で確認し、必要に応じて適切な対応をする必要があると考えた。

また、製造販売後調査において、うつ病等の問題を有する患者に対して IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法が行われた場合には、精神科の受診状況、精神症状の発現状況を重点調査項目として確認しておくことが必要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持され、上記に加えて以下の意見が出された。

- ・ うつ病の既往等を有する患者に対し IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法が施行された症例を把握した場合には、可能な限り全例の情報を集積できるよう、調査体制を検討すること。
- ・ 精神科の受診状況、精神神経症状の発現状況は重点調査項目とし、具体的にどのような症

状が現れているかが把握できるよう、チェックリスト形式にするなど、代表的な症状の有無が確認できるように工夫すること。

- ・ IFN $\beta$  の副作用として知られているタンパク尿及び腎障害を調査項目に設定すること。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画骨子（案）を提出するよう申請者に求め、申請者より表 23 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出され、また、上記の点については対応する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

<表 23 製造販売後調査計画骨子（案）>

目的	IFN $\beta$ ・リバビリン併用療法（以下、「本併用療法」）の使用実態下における精神神経症状（うつ病、抑うつ状態等）など副作用発現に関する安全性及び有効性を検討する。 本調査で収集された小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性も検討する。 また、48 週間を超えて本併用療法を継続した患者に関する安全性及び有効性も検討する。
調査予定例数	登録症例 200 症例以上
調査実施予定期間	8 年間（1 症例あたり最長で 2.5 年間）
調査項目	(1) 患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症、精神科の受診状況、前治療等） (2) 治療記録（IFN $\beta$ 投与状況、併用薬剤等） (3) 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、ウイルス学的検査等） (4) 有害事象（特に精神神経症状：うつ病、抑うつ状態、せん妄、不眠、不安、焦燥感、食欲不振、無気力等、腎障害：タンパク尿、ネフローゼ症候群等、その他）

### 8) 販売名の変更について

本申請については、当初「フェロン」（100 万国際単位、300 万国際単位及び 600 万国際単位を含有する 3 規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日 医薬発 第 935 号）に基づき、「フェロン」の販売名が「フェロン注射用 100 万」、「フェロン注射用 300 万」及び「フェロン注射用 600 万」に変更された（平成 20 年 10 月 10 日申請、平成 21 年 7 月 3 日承認）。

なお、医療事故防止に係る販売名変更については、上記通知発出以降も「医療機関における医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成 16 年 6 月 2 日 薬食発 第 0602009 号）において改めて迅速な対応が求められていた。しかし、申請者は、本申請に至るまでに販売名変更機会があったにも拘らず「医療事故防止対策に係る代替新規申請について」（平成 20 年 3 月 31 日 薬食発 第 0602009 号）が発出されるまで必要な措置を講じていなかったことから、申請者の対応は医療事故防止に対する取組みにおいて不適切なものであったと判断せざるを得ない。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量等を以下のように整備したうえで、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請品目は新効能、新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

《インターフェロン ベータ》

#### 【効能・効果】

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、

皮膚悪性黒色腫、

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、

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

(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

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)

(下線部追加)

## 【用法・用量】

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

局所投与

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を髄腔内（腫瘍内を含む）に投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。

点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜増減する。

皮膚悪性黒色腫

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万～80 万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。

1 日総投与量は 100 万～300 万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ、状態および年齢、症状により適宜増減する。

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

静脈内投与又は点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 回 300 万国際単位を初日 1 回、以後 6 日間 1 日 1～2 回、2 週目より 1 日 1 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 回 300 万～600 万国際単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する。

リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が



高い場合を除く)

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 6 週間までは 1 日 300 万～600 万国際単位を連日、以後 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

(下線部追加)

## 《リバビリン》

### 【効能・効果】

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

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

(下線部追加、変更)

### 【用法・用量】

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

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。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
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

(下線部追加、変更)