

再審査報告書

平成 22 年 11 月 15 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レベトールカプセル 200mg*																			
有効成分名	リバビリン																			
申 請 者 名	MSD 株式会社*																			
承 認 の 効能・効果	<u>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</u> (1) <u>血中 HCV RNA 量が高値の患者</u> (2) <u>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</u>																			
承 認 の 用法・用量	<u>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。</u> <u>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。</u> <u>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減少、中止等の適切な処置を行うこと。</u> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60kg を超え 80kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80kg を超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60kg を超え 80kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg
患者の体重	リバビリンの投与量																			
	1日の投与量	朝食後	夕食後																	
60kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																	
60kg を超え 80kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																	
80kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																	
承認年月日	① <u>平成 13 年 11 月 21 日</u>																			
承認事項 一部変更 年月日	② 平成 16 年 10 月 22 日：C 型慢性肝炎（ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用：セログループ 1 高ウイルス量患者） ③ 平成 17 年 12 月 22 日：C 型慢性肝炎（ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用：(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） ④ 平成 21 年 10 月 16 日：C 型慢性肝炎（インターフェロン ベータとの併用：(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）																			
再審査期間	① <u>8 年**</u> ② 8 年** ③ ②の残余期間（平成 24 年 10 月 21 日まで） ④ 4 年																			
備 考	* レベトールカプセル 200mg は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にシェリング・プラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。 ** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。																			

下線部：今回の再審査対象

販 売 名	イントロン A 注射用 300* イントロン A 注射用 600* イントロン A 注射用 1,000*
有効成分名	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
申請者名	MSD 株式会社*
承認の 効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤単独の場合 <ol style="list-style-type: none"> (1) 血中 HCV RNA 量が高値ではない患者 2. <u>リバビリンとの併用の場合</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) <u>血中 HCV RNA 量が高値の患者</u> (2) <u>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</u> ・ 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
承認の 用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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 万国単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。 ・ HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 週目 1 日 1 回 600 万～1,000 万国単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万国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 万国単位又は 600 万国単位を投与する。 ・ 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫 通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 300 万～1,000 万国単位を筋肉内に投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の投与に際しては、1 バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1mL に溶解して用いる。
承認年月日 承認事項 一部変更 年月日	<p>① <u>平成 13 年 11 月 21 日：C 型慢性肝炎 (リバビリン) との併用</u></p> <p>② <u>平成 16 年 10 月 22 日：C 型慢性肝炎 (リバビリン) との併用 (リバビリンの用法・用量の削除)</u></p>
再審査期間	<p>① <u>8 年**</u></p> <p>② <u>①の残余期間 (平成 21 年 11 月 20 日まで)</u></p>
備 考	<p>* イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000 は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にシェリング・プラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。</p> <p>** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」 (平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号) に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。</p> <p>『腎癌、B 型慢性活動性肝炎、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、C 型慢性活動性肝炎、C 型慢性肝炎 (ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 単独投与) 』については再審査結果通知済みである。</p>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

申請者は、『リバビリン』及び『インターフェロン アルファ（以下、「IFN-α」と略す。）-2b』の併用療法に関して使用成績調査1件、特定使用成績調査2件、製造販売後臨床試験1件を実施した。

使用成績調査					
目的	C型慢性肝炎患者を対象として、希な副作用の把握、副作用の発現頻度の把握、安全性に影響を与えると考えられる要因の把握を行った。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2001年12月～2005年3月	併用療法期間	24週間
				併用療法終了後経過観察期間	24週間
予定症例数	3,000例	回収	1,333例	解析対象症例数	安全性：1,326例、有効性：該当なし
特定使用成績調査1					
目的	承認条件（「9.その他」の項参照）に基づき、C型慢性肝炎に対するIFN-α-2bとリバビリンとの併用療法における前治療別、ウイルス遺伝子型別及びウイルス量別臨床効果及び安全性を検討した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2001年12月～2005年3月	併用療法期間	24週間
				併用療法終了後経過観察期間	24週間
予定症例数	1,500例	回収	1,952例	解析対象症例数	安全性：1,935例、有効性：1,544例
特定使用成績調査2					
目的	リバビリンの安全対策として、避妊の注意喚起徹底と妊娠例の追跡を行った。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2001年12月～ 2009年11月	併用療法期間	特に設定なし
				併用療法終了後経過観察期間	3年間
予定症例数	特に設定せず	回収	17例	解析対象症例数	安全性：該当なし、有効性：該当なし
製造販売後臨床試験					
目的	承認時までの「リバビリン併用効果検討試験」又は「リバビリン用法・用量検討試験」のIFN-α-2b単独投与群における無効又は再燃したC型慢性肝炎患者に対して、IFN-α-2bとリバビリンの併用療法を施行し、有効性及び安全性について評価した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年5月～2003年10月	併用療法期間	24週間
				併用療法終了後経過観察期間	24週間
目標症例数	特に設定せず	回収	49例	解析対象症例数	安全性：49例、有効性：49例

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

申請者は、調査票を回収した1,333例中計7例（本剤未投与5例、契約期間外2例）を除外して1,326例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は81.5%（1,081/1,326例）であった。最も多く発現した副作用は「貧血」35.7%（474例）であり、発現症例率10%以上の副作用は、「白血球数減少」35.6%（472例）、「発熱」30.2%（401例）、「血小板数減少」25.0%（332例）、「倦怠感」14.6%（193例）、「ヘモグロビン減少」14.4%（191例）、「食欲不振」12.9%（171例）、「好中球数減少」12.1%（160例）、「赤血球数減少」10.6%（141例）であった。重篤な副作用は14.7%（195/1,326例）に認められ、最も多く発現した副作用は「貧血」3.0%（40例）であった。「使用上の注意」から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」という。）は5.4%（72/1,326例）に認められ、最も多く発現した副作用は「倦怠感」1.6%（21例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率100.0%（271/271例）を上回ることにはなかった。

本調査は3,000例以上の収集を目標に2001年12月より開始された。本調査登録終了時期の2003年末にはPEG IFN-α-2b/リバビリン併用療法の承認申請のための臨床試験が進行しており、近い将来の承認が見込まれていた。このような状況下で2003年12月の登録終了予定時期においても目標症例数の半分弱の登録しか得られないことが予測され、登録期間を延長しても本調査への登録が殆ど進まないと考えられた。一方で本調査と同時に実施されていた特定使用成績調査1では1,996例が登録されており、特定使用成績調査1で収集される安全性に関する内容は、本調査の目的である、「①希な副作用の把握、②副作用の発現症例率の把握、③安全性に影響を与えると考えられる要因の把握」と大きく異なることはなく、本調査の安全性に関する情報を補完できると申請者は考え、両調査のデータを併合して検討が可能と判断し、本調査の登録を1,408例で終了した。そのため、安全性に影響を与えると考えられる要因の検討は、

特別調査 1 の安全性解析対象症例 1,935 例と併合して解析された（「3-1.特別調査 1」の項参照）。また、特別な背景を有する患者についても特別調査 1 の安全性解析対象症例と併合して解析された（「3-1. 特別調査 1」の項参照）。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査 1

3-1-1. 安全性

申請者は、調査票を回収した 1,952 例中計 17 例（本剤未投与 7 例、再調査不能 11 例、契約期間外 1 例）を除外して 1,935 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 86.4%（1,672/1,935 例）であった。最も多く発現した副作用は「白血球数減少」36.0%（696 例）であった。重篤な副作用は 17.9%（346/1,935 例）に認められ、最も多く発現した副作用は「貧血」3.3%（63 例）であった。「未知の副作用」は 6.3%（122/1,935 例）に認められ、最も多く発現した副作用は「倦怠感」1.9%（37 例）であった。

使用成績調査と特定使用成績調査の安全性解析対象症例を併合した 3,261 例におけるリバビリンと IFN- α -2b の投与期間（中央値）はそれぞれ 168.0 日（範囲：1～1,294 日）及び 168.0 日（範囲：1～627 日）であり、併用療法期間（中央値）は 169.0 日（範囲：1～1,296 日）であった。また、総投与量（中央値）は IFN- α -2b が 492.0 MIU（範囲：6～3,680 MIU）、リバビリンが 100,800.0 mg（範囲：80～391,200 mg）であった。

使用成績調査と特定使用成績調査の安全性解析対象症例併合例における副作用発現症例率は 84.4%（2,753/3,261 例）であった。最も多く発現した副作用は「白血球数減少」35.8%（1,168 例）であり、発現症例率 10%以上の副作用は、「貧血」34.6%（1,128 例）、「発熱」29.5%（963 例）、「血小板数減少」26.5%（865 例）、「好中球数減少」19.0%（621 例）、「ヘモグロビン減少」16.7%（543 例）、「倦怠感」12.7%（414 例）、「赤血球数減少」12.3%（401 例）、「ヘマトクリット減少」11.6%（377 例）、「食欲不振」11.0%（360 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率 100.0%（271/271 例）を上回ることにはなかった。なお、承認時までと比べて発現症例率が 10%以上増加した副作用は「貧血」34.6%（承認時 10.3%）であったが、「ヘモグロビン減少」を加えた場合 51.2%となり、承認時の 73.4%（199/271 例）を上回ることにはなかった。

なお、使用成績調査の安全性解析除外症例中、本剤非投与症例 5 例を除いた 2 例、並びに特定使用成績調査 1 の安全性解析除外症例中、本剤非投与症例 7 例及び副作用の有無の記載が無く再調査不能症例 9 例を除いた 1 例に副作用が 17 件発現した。このうち、重篤な副作用は 2 例 7 件発現し、内訳は「うつ病」、「尿路感染」、「硬膜外膿瘍」、「好中球数増加」、「白血球数増加」、「低アルブミン血症」、「脊髄炎」が各 1 件であり、何れの副作用も転帰は軽快又は回復であった。

安全性に影響を与えると考えられる要因として、性別、妊娠の有無、授乳の有無、年齢、体重、診断名、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、前 IFN 治療歴の有無、前治療歴の有無、併用薬剤の有無、併用療法前ヘモグロビン値 (g/dL)、併用療法前白血球数 (/mm³)、併用療法前血小板数 (/mm³) について申請者は検討した。その結果、「性別」、「体重」、「合併症の有無」、「既往歴の有無」、「アレルギー歴の有無」、「併用薬剤の有無」、「併用療法前ヘモグロビン値」、「併用療法前白血球数」及び「併用療法前血小板数」の項目で統計学的に有意な差が認められた。

副作用発現症例率は、「女性」が「男性」より高く、「体重」別では「60 kg 以下」層が「60 kg 超」層に比べて高く、「合併症」別、「既往歴」別、「アレルギー歴の有無」別、及び「併用薬剤」別では「有」層が「無」層より高かった。特定の「合併症」又は「併用薬剤」における特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。「併用療法前ヘモグロビン値」別では「13 g/dL 以下」層が「13 g/dL 超」層に比べて高く、「併用療法前白血球数」別では「4,000/mm³未満」層が「4,000/mm³以上」層に比べて高く、「併用療法前血小板数」別では「100,000/mm³

未満」層が「100,000/mm³以上」層に比べて高かった。白血球数減少や貧血など高頻度に発現した副作用の多くは体重あたりの IFN-α-2b 及びリバビリンの投与量が影響を及ぼすと言われている。今回の結果は体重あたりの投与量が影響していると申請者は考察した。

リバビリンに関連したヘモグロビンの減量基準に該当した症例は 27.6% (534/1,935 例)、IFN-α-2b に関連して白血球数、好中球数及び血小板数の減量基準のいずれか一つに該当した症例は 19.3% (373/1,935 例) であった。リバビリンに関連したヘモグロビンの中止基準に該当した症例は 4.8% (92/1,935 例)、IFN-α-2b に関連して白血球数、好中球数及び血小板数の中止基準のいずれか一つに該当した症例は 3.7% (72/1,935 例) であった。調査期間における白血球数及び好中球数は、IFN-α-2b 及びリバビリン併用療法開始 1 週間目より低下が認められ、投与期間中は同レベルで推移し、投与終了と共に投与前値へ回復した。血小板数は、投与開始 1 週間目から低下したものの、投与開始 4 週間目からは投与前値の約 90%まで復し、投与終了と共に投与前値に回復した。一方、ヘモグロビンは投与開始 4 週間目から僅かな低下が認められたが、投与終了と共に緩やかに投与前値に復した。本調査におけるこれらの臨床検査平均値の経時的変化は、承認時及びその後の臨床試験と同様の傾向であった。

3-1-2. 有効性

特定使用成績調査 1 の安全性解析対象症例から計 391 例（『C 型慢性肝炎』以外に使用 50 例*、併用療法前 C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」と略す。）RNA 陽性確認できず 206 例、併用療法を確認できず 21 例、併用療法終了後に他のインターフェロン製剤を使用し有効性判定不能症例 150 例；重複有り）を除外して 1,544 例が有効性解析対象症例とされた（* 使用理由：全例「肝硬変」）。

有効性評価のうち、ウイルス血症改善度は、本併用療法終了後 24 週目の HCV RNA の消長により「有効、無効」¹の 2 段階にて評価した。なお、本併用療法終了後 24 週目の HCV RNA 検査結果が欠測の場合は判定不能とした。また、ウイルス血症改善度を算出する際には、一括測定での本併用療法開始前の HCV RNA 検査結果が欠測又は陰性である場合は母数から除外し、判定不能症例は母数に加算された。本併用療法終了後時におけるウイルス血症改善度も同様に評価した。ALT 改善度は、本併用療法開始前の ALT 値が異常の症例に対し、終了 24 週目の ALT 値により「有効、無効」²の 2 段階にて評価した。なお、本併用療法終了後 24 週目の ALT 値が欠測の場合は判定不能とした。ALT 改善度算出の際の症例の扱いはウイルス血症改善度と同様である。いずれの改善度も「有効」症例の比率を改善度とした。

リバビリン/IFN-α-2b 併用療法終了後 24 週目のウイルス血症改善度は表 1 の通りであった。また、ウイルス遺伝子型別、ウイルス量別については、ジェノタイプ別では、1b 又は 1a タイプかつ 100 KIU/mL 以上、セログループ別では、セログループ 1 かつ 100 KIU/mL 以上でのウイルス血症改善度は、それぞれ 12.5% (113/905 例) であったのに対し、それ以外では 41.9% (268/639 例) であった（表 1、2）。ALT 改善度は、有効 47.1% (605/1,286 例)、無効 31.3% (402/1,286 例) であった。

表 1 HCV RNA ジェノタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度

HCV RNA* (KIU/mL)	HCV ジェノタイプ							合計
	1a	1b	2a	2b	3a	混合型	不明	
0.5 ≤ < 100		45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)		— (0/1)	— (2/4)	52.0% (80/154)
100 ≤	— (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)	— (1/3)	25.0% (6/24)	— (3/9)	21.8% (294/1,348)
不明		11.4% (4/35)	— (1/4)	— (2/5)				15.9% (7/44)
合計	— (1/6)	14.4% (142/989)	45.9% (145/316)	42.2% (81/192)	— (1/3)	24.0% (6/25)	38.5% (5/13)	24.7% (381/1,544)

—：10 例に満たないため算出せず。

¹ 有効：本併用療法終了後 24 週目の HCV RNA が陰性の症例、無効：本併用療法終了後 24 週目の HCV RNA が陽性の症例

² 有効：本併用療法終了後 24 週目の ALT 値が正常の症例、無効：本併用療法終了後 24 週目の ALT 値が異常の症例

有効性に影響を与えると考えられる要因については、ウイルス血症改善度を併用療法期間で補正し、性別、年齢、体重、旧ヨーロッパ分類、新犬山分類（grading/staging）、及び合併症の有無について申請者は検討した。検討の結果、「年齢」、「新犬山分類（staging）」、及び「併用療法期間」が検出された。「高齢者」の患者、「新犬山分類（staging）」別では「組織学的進展度が高い」患者、「併用療法期間」別では「26週以下」患者においてウイルス血症改善度は低下していた。今回の結果は、ウイルス血症改善度に影響を及ぼす背景因子といわれている肝炎の進展度合いや年齢等であり、申請者は特に問題となるものではないと考察した。

表2 HCV セロタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度

HCV RN* (KIU/mL)	HCV セロタイプ					合計
	セログループ 1	セログループ 2	混合型	その他のカテゴリー	不明	
0.5 ≤ <100	45.6% (26/57)	56.5% (52/92)	— (0/1)	—	— (2/4)	52.0% (80/154)
100 ≤	12.5% (113/905)	42.0% (171/407)	25.0% (6/24)	— (1/3)	— (3/9)	21.8% (294/1,348)
不明	12.1% (4/33)	— (3/9)	—	—	—	16.7% (7/42)
合計	14.4% (143/995)	44.5% (226/508)	24.0% (6/25)	— (1/3)	38.5% (5/13)	24.7% (381/1,544)

表1・2共に上段：有効率、下段：症例比、—：10例に満たないため算出せず、* アンブリコアモニタ法による定量法

3-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査と特定使用成績調査1の安全性解析対象症例を併合した3,261例より抽出し、安全性及び有効性を検討した。なお、小児への投与例はなかった。妊産婦については特定使用成績調査2において記載した。

- **高齢者（65歳以上）**：3,261例中年齢が不明若しくは未記載の3例を除いた3,258例中高齢者は550例で478例（86.9%）に2,063件の副作用が認められた。高齢者に最も多く発現した副作用は「貧血」39.6%（218例）であり、次いで「白血球数減少」38.2%（210例）であった。非高齢者と高齢者間の副作用発現症例率に有意な差は認められなかった。また、有効性について、ウイルス血症改善度は高齢者14.9%（40/269例）が非高齢者26.8%（341/1,272例）より有意に低かった。高齢者におけるウイルス血症改善度が低い理由は不明であった。
- **腎機能障害を有する患者**：3,261例中腎機能障害の有無が不明若しくは未記載の5例を除いた3,256例中「有」として313例が収集され、262例（83.7%）に1,061件の副作用が認められた。「有」に最も多く発現した副作用は「貧血」32.9%（103例）であり、次いで「白血球数減少」32.3%（101例）であった。「有」と「無」間の副作用発現症例率に有意な差は認められなかった。また、有効性について、ウイルス血症改善度は「有」23.2%（29/125例）、「無」24.9%（352/1,416例）であり、「有」と「無」間の有効率に有意な差は認められなかった。
- **長期使用例**：本調査においては、承認時までの臨床試験で実施された投与期間である24週間を申請者は標準的な投与期間とした。日常診療の受診状況も考慮し、26週間以内を24週目として申請者は取り扱うこととしたため、少なくともIFN-α-2b 或いはリバビリンの投与期間が26週間を超えて投与された症例を長期投与として取り扱った。3,261例中投与期間が不明若しくは未記載の41例を除いた3,220例中長期投与症例数は905例であった。投与期間26週間以内に発現した副作用は85.4%（1,978/2,315例）に対して、26週間超の症例に発現した副作用は82.0%（742/905例）と有意に低く、副作用の種類としては、その殆どが投与開始26週間以内に発現していたものであった。投与26週超に最も多く発現した副作用は「白血球数減少」34.9%（316例）であり、次いで「貧血」32.7%（296例）であった。26週間以内の発現症例率より26週間超の発現症例率が5%以上高い副作用はなく、長期使用に特徴的な副作用もなかった。また、有効性について、26週超の症例の改善度は26.1%（112/430例）であり26週以下の症例の改善度24.1%（269/1,114例）と有意な差はなかった。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査において、本剤の安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「5. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3-2. 特定使用成績調査 2

リバビリンは、動物実験において催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されており、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないよう添付文書の「警告」及び「禁忌」の項に記載し、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に関する注意喚起を「重要な基本的注意」の項に記載している。また、IFN- α -2b はアカゲザルで流産が認められている。リバビリン/IFN- α -2b 併用療法使用にあたって、医薬関係者に避妊に関する注意喚起を徹底し、患者自身及びそのパートナーが避妊を十分に納得して治療を受けることにより、リバビリン投与中及び投与後 6 ヶ月以内の妊娠症例の発生を未然に防ぐことを目的に本調査は実施された。また、避妊徹底対策にも拘わらず、本剤投与中及び投与終了後 6 ヶ月以内に妊娠が判明した場合は、リバビリンの妊婦及び胎児・新生児に及ぼす影響を検討する目的で申請者は追跡調査を実施した。

調査票を回収した 17 例全例が解析対象症例とされた。女性患者本人の妊娠例は 3 例、男性患者のパートナーの妊娠例は 14 例であった。17 例中 5 例（29.4%）に 13 件の副作用が報告された。出生児に発現した副作用は、「新生児高ビリルビン血症」、「心室中隔欠損症」が各 1 件であり、母親に発現した副作用は、「妊娠貧血」、「切迫流産」、「分娩開始切迫」が各 2 件、「気管支炎」、「子宮頸管炎」、「鼻咽頭炎」、「 β 溶血性レンサ球菌感染」、「便秘」が各 1 件であった。「新生児高ビリルビン血症」を発現した出生児は、光線療法にて回復しており、軽度な「心室中隔欠損症」を発現した出生児は、特に治療を必要とせず、生後 12 ヶ月後の追跡調査時点では認められなくなっていた。なお、「切迫流産」の 1 例は本併用療法投与患者に発現した副作用であり、他の症例は男性患者のパートナーで発現した副作用であった。また、授乳婦への投与が 1 例あったが、特に問題は認められなかった。

本調査によって得られた情報は、出産例が 14 例、副作用が 10 種類 5 例 13 件と少ないことから、副作用の発生傾向及び女性患者（催奇形性、胚・胎児致死作用等）・男性患者のパートナー（精子異常、精液からの曝露等）毎の評価は困難であると申請者は考察した。副作用の内容については、通常の妊娠経過時や出生時においても認められるものばかりであり、本併用療法の関与が積極的に疑われるような情報は得られなかったことから、本併用療法による妊娠及び胎児、出生時に及ぼす影響について結論を導くことは困難であると申請者は考察した。また、直近のリバビリンの定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」という。調査対象期間 2008 年 7 月～2009 年 7 月）においては、全世界における妊娠例 2,433 例が集積されているが、収集症例の殆どが自発報告であり報告率を反映していること、インターフェロン製剤との併用によるリバビリン投与を受けていない肝炎患者或いはそのパートナーの妊娠/出産に関する情報が不十分であることから、本併用療法による妊娠及び胎児、出生時に及ぼす影響について結論を導くのは困難であるとしている。

本調査結果及び PSUR からは、本剤が胎児、出生児に及ぼす影響について新たな知見は得られなかったこと、既に注意喚起を行っていることから、申請者は現時点では特に対応をとらず、今後も継続して同様の注意喚起並びに情報収集に努めることとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

承認時までの「リバビリン併用効果検討試験」及び「リバビリン用法・用量検討試験」において「IFN- α -2b+プラセボ」群に割り付けられた被験者では、これまでの IFN- α -2b の臨床試験や使用経験から、十分な HCV の排除効果が得られなかった。したがって、当該臨床試験で HCV の排除効果が認められなかった「IFN- α -2b+プラセボ」群に割り付けられた被験者を対象に、IFN- α -2b とリバビリン併用投与を実施することが倫理的な観点から必要と申請者は考え、本試験は実施された。

4-1. 計画の概要

試験の目的	承認時までの「リバビリン併用効果検討試験 ³ 」又は「リバビリン用法・用量検討試験 ⁴ 」の IFN- α -2b 単独投与群における無効又は再燃した C 型慢性肝炎患者に対して、IFN- α -2b とリバビリンの併用療法を施行し、有効性及び安全性について評価した。
試験期間	2002 年 5 月～2003 年 10 月（最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の経過観察終了日）
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無対照法
目標症例数	100 例
診断及び主要な組入れ基準	C 型慢性肝炎患者のうち、「SCH 18908 併用効果検討試験」又は「SCH 18908 用法・用量検討試験」で IFN- α -2b（遺伝子組換え）単独投与群に割り付けられ、無効であったか又は再燃した患者、投与開始前 90 日以内の検査において、血中 HCV RNA 陽性患者/他。なお、薬効評価に支障を及ぼすと考えられる患者及び安全性の確保が懸念される患者は除外した。
試験薬の用法・用量 投与期間	試験薬： イントロン A600 万 IU・1000 万 IU、レボトーール 200 mg 用量及び投与方法： イントロン A：投与開始 2 週間は週 6 回の頻度で 600 万 IU 又は 1000 万 IU を筋肉内投与し、その後の 22 週間は週 3 回の頻度で 600 万 IU を筋肉内投与。 レボトーール：登録時の体重に応じて 600 mg 又は 800 mg の投与量を設定し、投与開始 24 週間、1 日 2 回（朝・夕の食後）連日経口投与。 投与期間： 24 週間
評価項目	有効性 主要評価項目：投与期間終了後 24 週時点（経過観察終了時点）の HCV RNA 持続陰性化（ウイルス学的効果） 副次評価項目：投与期間終了後 24 週時点（経過観察終了時点）の ALT 改善度 安全性 有害事象及び副作用について発現例数、発現率を集計した。各事象については、発現した期間、程度別で分類した集計も行った。

4-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

「併用効果検討試験」からは 21 例、「用法・用量検討試験」からは 28 例の被験者が登録された。前試験での再燃例は 16 例、無効例は 33 例であった。性別は、男性が 34 例、女性が 15 例であり、年齢の平均値（標準偏差）は 53.1 (9.9) 歳であった。体重は「60 kg 未満」が 16 例、「60 kg 以上 80 kg 未満」が 22 例、「80 kg 以上」が 11 例であり、前治験時の罹病期間の平均値（標準偏差）は 9.5 (8.0) 年であった。

4-3. 有効性

IFN- α -2b 単独投与群における無効又は再燃した C 型肝炎患者に対して、IFN- α -2b とリバビリンの併用療法を施行した結果、主要評価項目である HCV RNA 持続陰性化率は 14% (7/49 例) であり、その 95%信頼区間は 5.9%～27.2%であった。なお、「genotype 1 かつ高ウイルス量」の患者における HCV RNA 持続陰性化率は 5.6% (2/36 例) であった。投与期間終了 24 週時点での再燃率は 68% (15/22 例) であった。主要な背景因子別、リバビリン初回投与量別及び試験薬処置別の HCV RNA 持続陰性化率を表 1～3 に示した。

表 1 主要な背景因子別の HCV RNA 持続陰性化率 (FAS; n=49)

項目	事項	例数	%
体重 (kg)	60 kg 未満	3/16	19
	60 kg 以上 80 kg 未満	2/22	9
	80 kg 以上	2/11	18
HCV Genotype	1b	3/42	7
	1 (不明)	1/2	-
	2a	2/4	-
ALT (IU/L)	2b	1/1	-
	正常	2/5	-
	異常	4/42	10
	判定不能	1/2	-

- : 10 例に満たないため算出せず

副次評価項目である ALT 改善度は 12% (6/49 例) (95%信頼区間 : 4.6%～24.7%) であった。投与期間終了 24 週時点において HCV RNA 持続陰性化が得られた被験者では、ALT の異

³ IFN 無効又は再燃した C 型慢性肝炎に対する IFN- α -2b とリバビリンの併用投与と IFN- α -2b 単独投与との比較試験。

⁴ 「Genotype 1b かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者に対する IFN- α -2b とリバビリンの併用投与と IFN- α -2b 単独投与との比較試験。

常値は認められなかった。

表2 リバビリン初回投与量 (mg/kg/日) 別の HCV RNA 持続陰性化率 (FAS; n=49)

リバビリン初回投与量	HCV RNA 定性又は定量	例数	%
10 mg/kg/日未満 (n=11)	陰性又は定量限界以下	2	18
	陽性又は定量データ有り	7	64
	判定不能	2	18
10 以上 12 mg/kg/日未満 (n=23)	陰性又は定量限界以下	1	4
	陽性又は定量データ有り	14	61
	判定不能	8	35
12 以上 14 mg/kg/日未満 (n=14)	陰性又は定量限界以下	4	29
	陽性又は定量データ有り	6	43
	判定不能	4	29
14 mg/kg/日以上 (n=1)	陰性又は定量限界以下	0	-
	陽性又は定量データ有り	0	-
	判定不能	1	-

- : 10 例に満たないため算出せず

表3 試験薬処置別の HCV RNA 持続陰性化率 (FAS; n=49)

試験薬処置	HCV RNA 定性又は定量	例数	%
用量の変更無し (n=17)	陰性又は定量限界以下	5	29
	陽性又は定量データ有り	11	65
	判定不能	1	6
IFN-α-2b 減量又は休薬 (n=6)	陰性又は定量限界以下	0	-
	陽性又は定量データ有り	3	-
	判定不能	3	-
リバビリン減量又は休薬 (n=7)	陰性又は定量限界以下	2	-
	陽性又は定量データ有り	4	-
	判定不能	1	-
両剤の減量又は休薬 (n=5)	陰性又は定量限界以下	0	-
	陽性又は定量データ有り	3	-
	判定不能	2	-
両剤の投与中止 (n=14)	陰性又は定量限界以下	0	0
	陽性又は定量データ有り	6	43
	判定不能	8	57

4-4. 安全性

安全性解析対象症例 49 例中全例に副作用が発現した。最も多く発現した副作用は「発熱」93.9% (46 例) であった。重篤な有害事象は 4 例 5 件であり、その内訳は「脳梗塞」、「頭痛」、「嘔気」、「食欲不振」、「胆石症」が各 1 件であった。「胆石症」以外は「関連有り」又は「関連の可能性有り」とされた。「脳梗塞」の 1 例が試験終了時に未回復であった以外は、試験期間中若しくは追跡調査中に回復した。本試験において死亡例はなかった。

4-5. 結論

承認時までの「リバビリン併用効果検討試験」及び「リバビリン用法・用量検討試験」において IFN-a-2b+プラセボ群に割り付けられ、再燃又は無効と判定された被験者を対象とした本試験における HCV RNA 持続陰性化率は 14% (7/49 例) であった。安全性については特筆すべき新たな問題は認められず、本試験によりリバビリンを併用した際の有効性及び安全性が確認された。

5. 副作用及び感染症

5-1. 『リバビリン』

申請者が再審査期間終了時までに入手し、厚生労働省/機構に報告した重篤な副作用は 426 種類 1,394 例 2,264 件であった。主な副作用は、「貧血」182 件、「抑うつ状態」110 件、「白血球数減少」102 件であった。

申請者が再審査期間終了時までに入手し、厚生労働省/機構に報告した「使用上の注意」から予測できない (以下「未知」という。) 副作用は 259 種類 507 例 725 件であった。また、未知の重篤な副作用は 213 種類 446 例 656 件であった。主な未知の重篤な副作用の器官別大分類は、「倦怠感」等の「全身障害および投与局所様態」123 例、「浮動性めまい」等の「神経系障害」94 例、「食欲不振」等の「代謝および栄養障害」88 例であった。未知重篤な副作用のうちリバビリンとの関連性が否定できない死亡副作用は 40 種類 51 例 69 件であった。主な副作用の器官別大分類は、「くも膜下出血」等の「神経系障害」14 件、「自殺既遂」等の「精神障害」12 件、「敗血症」等の「感染症および寄生虫症」9 件であった。

申請者は、非重篤症例も含めて検討が必要と考えられた「播種性血管内凝固」 (以下、「DIC」という。)、 「くも膜下出血」、 「てんかん」について検討した。

「DIC」は死亡 3 例を含む重篤 6 例が報告された。死亡例の 1 例目は、本併用療法開始 29 日目に発熱にて来院、腎盂炎が疑われたため本併用療法は中止された。本併用療法中止 3 日目に意識混濁を認め入院したが、脳 CT では出血、梗塞、脳髄液障害は認められなかった。本併用療法中止 4 日目及び 5 日目に IVH 挿入を試みたがいずれも通過障害があり、挿入中に突然心停止・呼吸停止となったが、救命により蘇生した。脳 CT にて脳梗塞後脳出血が確認され、本併用療法中止 8

日目に脳死となり、翌日死亡した。2例目は、本併用療法開始17日目に発熱、筋肉痛が発現し、採血にて感染症、腎不全、横紋筋障害等が疑われたため、本併用療法は中止された。翌日、呼吸停止、心停止を来し死亡した。3例目は、本併用療法開始58日目に、患者の診療拒否により本併用療法が中断された。本併用療法中断77日目に本併用療法を再開した。本併用療法再開72日目にIFN- α -2bを減量し、本併用療法再開168日目にIFN- α -2bからPEG IFN- α -2bに切替え、リバビリンの投与は継続した。PEG IFN- α -2bへの切替え12日目に肺梗塞、翌日に肺炎を認め、全身性炎症症候群に伴う呼吸障害と診断された。PEG IFN- α -2bへの切替え14日目に血小板数減少を認め、DICと診断された。PEG IFN- α -2bへの切替え18日目に敗血症を発現、PEG IFN- α -2bへの切替え20日目に高カリウム血症を発症、PEG IFN- α -2bへの切替え34日目に死亡した。一般的なDICの原因としては、細菌や真菌による感染、熱傷や外傷等の重篤な組織損傷、癌などが挙げられており、これらの事象により体内の凝固メカニズムが過剰に刺激された結果発現するとされている。重篤1例は本剤投与翌日に血小板数減少が発現していることから本剤との関連性を否定できないが、転帰死亡例の3例は腎盂炎、全身性炎症反応症候群に引き続いた発現、感染症等と共に発現していたこと、他の重篤1例は本剤投与中止17日後に発現したショック状態等の後に発現していたことから、本併用療法よりもこれらの事象により引き起こされた可能性が高いと申請者は考察した。もう1例の重篤例は詳細情報が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難と申請者は考察した。以上より、本剤よりも他の要因が考えられる症例もあること、詳細情報が不明な症例があること、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項の「敗血症」などの記載により注意喚起が可能であること、企業中核データシート（以下、「CCDS」という。）にも記載がないことから、申請者は現時点では対応をとらず、今後の集積状況により対応することとした。

「くも膜下出血」は、死亡5例を含む重篤8例が報告された。死亡例の1例目は、本併用療法開始162日目に併用療法終了し、以降IFN- α -2b単独投与を継続した。IFN- α -2b単独投与開始63日目に心肺停止となったが、救命により蘇生した。頭部CTにて広範囲のくも膜下出血が確認された。IFN- α -2bは投与中止され、IFN- α -2b単独投与中止3日目に死亡した。2例目は、中学生時に2回くも膜下出血の既往歴があり、本併用療法開始149日目に意識障害となり他院に搬送となり、本併用療法開始159日目に死亡した。3例目は、本併用療法開始106日前よりIFN- α (NAMALWA)の投与が開始されていた。本併用療法開始95日目に意識低下を来し、近医に搬送された。3D-CTにてくも膜下出血が確認された。入院直後に意識レベルが低下し、呼吸・心拍停止となったが、救命により蘇生した。本併用療法は中止され、本併用療法中止5日目に死亡した。4例目は、IFN- β の投与歴がある患者であり、本併用療法開始100日目に本併用療法投与し、帰宅後心肺停止し、病院に搬送された。CTにてくも膜下出血を認めた。その後、自発呼吸を認めたが翌日死亡した。5例目は、リバビリンの投与歴のある患者であり、本併用療法開始169日目に併用療法終了し、以降IFN- α -2b単独投与を継続した。IFN- α -2b単独投与開始232日目に意識レベルが低下し他院に搬送された。頭部CTにて多発脳血管攣縮を認めた。IFN- α -2b単独投与開始243日目に死亡した。一般的にくも膜下出血は脳動脈瘤がリスクファクターとして知られているが、既往歴や家族歴を確認できた症例は重篤例を含めて2例と少なく、実際にリスクファクターの高い患者への投与であったかについては不明な部分が多い。しかしながら、いずれも積極的に薬剤の関与が疑われる症例ではないこと、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「脳出血」を記載して脳血管障害に対する注意を喚起していること、CCDSにも「くも膜下出血」の記載がないことから、申請者は現時点では対応をとらず、今後の集積状況により対応することとした。

「てんかん」は、死亡1例を含む重篤3例、非重篤2例、「點頭てんかん」として重篤1例が報告された。死亡の1例は、脳梗塞、糖尿病原性ニューロパシー、てんかん発作の既往歴がある患者であり、本併用療法開始26日目に痙攣発作が発現したが、本併用療法は継続された。本併用療法開始37日目に本併用療法終了した。本併用療法終了3日目に左下肢麻痺症状が発現した。本併用療法終了7日目に心不全が発現して死亡した。なお、「點頭てんかん」の症例はリバビリンが投与された父親の男児における発現であり、父親の併用療法中止6ヵ月以降に母親が妊娠し、本併用療法中止504日目に患児が誕生した。本併用療法中止646日目にてんかん発作が発現して點頭てんかんと診断されたものである。重篤及び非重篤各1例はリバビリンとの関連性を否定できないが、死亡の1例はてんかんの既往歴があり、報告医がリバビリンとの関連性を否定していること、重篤例の1例は本併用療法終了後2年での発現であること、非重篤例1例は本併用療法再開後に再発を認めないことから、リバビリンとの関連性は低いと申請者は考察した。以上より、

リバビリンよりも他の要因が考えられること、CCDSにも記載がないことから、申請者は現時点では対応をとらず、今後の集積状況により対応することとした。

他の未知の事象についても申請者は検討したが、申請者は現時点では対応をとらず、今後の集積状況により対応することとした。

5-2. 『IFN- α -2b』

申請者が再審査期間終了時までに入手し、厚生労働省/機構に報告した重篤な副作用は432種類1,427例2,325件であった。主な副作用は、「5-1.『リバビリン』」の項と同様であった。

申請者が再審査期間終了時までに入手し、厚生労働省/機構に報告した未知の副作用は260種類517例745件であった。また、未知の重篤な副作用は218種類467例687件であった。主な未知の重篤な副作用の器官別大分類は、「5-1.『リバビリン』」の項と同様であった。未知重篤な副作用のうち、IFN- α -2bとの関連性が否定できない死亡副作用は40種類53例71件であった。主な副作用の器官別大分類は、「5-1.『リバビリン』」の項と同様であった。

未知の事象について申請者は検討したが、申請者は現時点では対応をとらず、今後の集積状況により対応することとした。

なお、『リバビリン』、『IFN- α -2b』いずれも感染症症例に該当する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中、相互作用による副作用発現の可能性があるととして申請者が報告した症例は『リバビリン』に関して7例、『IFN- α -2b』に関して6例であった。『リバビリン』については、本併用療法による症例が4例、他の薬剤と本併用療法との相互作用が報告された症例が2例、リバビリンとミコフェノール酸モフェチルとの併用例に関する相互作用の報告1例であった。

『IFN- α -2b』に関する報告は『リバビリン』に関する報告のうち本併用療法による報告と同一である。他の薬剤との相互作用が報告された症例に発現した副作用は「使用上の注意」に記載のある事象であり、新たな対応は必要ないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、申請者が厚生労働省/機構に報告した研究報告等は『リバビリン』の「安全性」に関する4報、『IFN- α -2b』の「安全性」に関する6報であったが、「使用上の注意」の改訂等の新たな対応を必要とするものはなかった。『リバビリン』、『IFN- α -2b』いずれも「有効性」を否定する報告はなかった。

機構は、リバビリンに耐性のウイルスの出現に関する情報について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

レバトールカプセル200mgの承認申請時(2001年4月)に、リバビリンに対する耐性ウイルスの出現についてMEDLINE(1970~2000年)を用いて、キーワードとして”ribavirin”、”resistant”又は”resistance”を使用し検索した結果、リバビリンに対する耐性ウイルスが出現するという報告はなかった。今回、同様にPubMed(2000~2010年)を用いて、キーワードとして”ribavirin”、“resistance”及び”HCV”を用いて検索した結果、リバビリンに対して耐性を示すHCV変異株の発現に関連した論文として7報が報告されていた。

HCVサブゲノムレプリコン(以下、「HCVレプリコン」という。)導入細胞培養系を用いた検討では、リバビリンとの培養により、ヌクレオチド及びアミノ酸変異が誘導され、耐性HCVレプリコンが発現し(J. Virol. 2005; 79: 2346-55. Antiviral Res. 2010; 85: 520-4, Virus Res. 2007; 125: 109-13)、また、HCV患者にリバビリンを単独で投与した場合にはヌクレオチド及びアミノ酸変異が誘導され、リバビリン耐性のウイルスの発現が認められた(Hepatology 2003; 38: 869-78, Gastroenterology 2007; 132: 1757-66)。しかしながらIFN- α -2b又はペグIFN- α -2bと併用投与した2

つの報告では、リバビリン投与と関連したヌクレオチド又はアミノ酸変異の誘導は認められなかった (Intervirolgy 2006; 49: 319-26, J. Viral Hepat. 2008; 15: 571-7)。現時点での限られた情報ではあるが、この2報の結果は、「C型慢性肝炎患者にリバビリンと IFN- α -2b を併用投与しても、投与期間中の血清 HCV RNA 量の再増加は認められず、リバビリンに対する耐性ウイルス又は増殖能の高いウイルスが出現する可能性は低い」としてリバビリンの承認申請時に報告した結果と異なるものではなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

8. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、『リバビリン』及び『IFN- α -2b』の使用に関して、国内において緊急安全性情報の配布が必要な重大な措置がとられたことはなかった。

『リバビリン』に関して外国措置報告として1件(米国での添付文書改訂：警告の項への肺症状追記)報告が行われ、日本においてそれまでに集積された副作用除法の検討結果に基づき2003年9月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項へ「間質性肺炎、肺線維症、肺水腫」を、「その他の副作用」の項へ「サルコイドーシス」を記載し注意喚起を行った。

『IFN- α -2b』に関して外国措置報告として3件報告が行われたが、現時点で既に「使用上の注意」等に記載がある、又は集積している症例が少ない等により、新たな対応は必要ないと申請者は考察した。

2009年7月現在、『リバビリン』は、日本、米国、欧州連合諸国を含む87カ国で承認され60カ国で市販されている。安全性、有効性、品質の問題による承認取り消しはない。

2009年6月現在、『IFN- α -2b』は、日本、米国、欧州連合諸国を含む58カ国で承認され43カ国で市販されている。安全性、有効性、品質の問題による承認取り消しはない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

9. その他 (承認条件)

本邦における本併用療法の承認用量は海外と異なるため、承認時の審査において海外臨床試験成績は参考資料とされた。国内の臨床試験における承認の用量投与症例数は合計197例と十分な治療成績ではなかったため、以下の承認条件が付帯された。

【承認条件】

『リバビリン』

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いき切れないことから、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。

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

『IFN- α -2b』 リバビリンとの併用の場合

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いき切れないことから、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。

申請者は、本承認条件に基づき、特定使用成績調査を実施した(「2. 特定使用成績調査の概要」の項参照)。「リバビリンと IFN- α -2b」併用療法におけるセロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績については、「リバビリンとペグ IFN- α -2b」併用療法の臨床試験の際に比較対照群として設定し、48週間投与を行った成績を以て承認条件への対応とした。「リバビリンとペグ IFN- α -2b」併用療法の比較臨床試験成績については、「リバビリンと IFN- α -2b」併用療法に関する48週間投与成績として既に添付文書に記載済みである。また、特定使用成績調査結果に基づき添付文書の「臨床成績」の項を別紙1のように改訂する予定である。

なお、「リバビリンと IFN- α -2b」併用療法に関する体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための製造販売後臨床試験については、臨床現場における使用実態調査で「リバビリンとペグ IFN- α -2b」併用投与が96%を占めていること、「リバビリンと IFN- α -2b」併用投与例と「リバビリンとペグ IFN- α -2b」併用投与例の安全性を比較したところ両者で大きな差が認めら

れなかったことから、申請者はリバビリンの体重による用量区切りを変更した際の安全性の確認については「リバビリンとペグ IFN- α -2b」併用投与例のみで確認することとし、「リバビリンと IFN- α -2b」併用投与例における製造販売後臨床試験は実施しないこととした。本試験計画案については、2006年4月に実施した医薬品再評価・再審査試験計画相談にて機構との合意を得ている。

機構は、特定使用成績調査により、「リバビリンと IFN- α -2b」併用療法におけるセロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績が示され、新たな対応が必要な点は検出されなかったことから、リバビリン及び IFN- α -2b に付帯されていた「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」に関する承認条件は満たしたものと判断した。

なお、「リバビリンと IFN」の併用療法における体重による用量区切りを変更した際の安全性の確認については、「リバビリンとペグ IFN- α -2b」併用療法に関する製造販売後臨床試験成績の提出後に検討することとした。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

別紙 1 イントロン A 注射用 300、同 600、同 1,000 現行添付文書との変更対照表

現行	改訂後																			
【使用上の注意】	【使用上の注意】																			
【臨床成績】 (該当記載なし)	【臨床成績】																			
	<p>1. 臨床試験</p> <p>(1) C 型慢性肝炎</p> <p>1) リバビリン併用での成績</p> <p>③ 製造販売後調査</p> <p>本剤とレボトール併用療法の治療効果を検討するため製造販売後調査(特定使用成績調査)を実施した, 本剤は添付文書に従って, 主として 1 日 600 万~1,000 万国単位を 2~4 週間週 6 回投与後, 週 3 回の間歇投与で合計 24 週間投与された(評価対象 1,554 例, 併用療法期間 26.4±15.2 週)。併用療法終了 6 ヶ月後のジェノタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度は以下の結果であった。</p> <p>ジェノタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度(併用療法終了 6 ヶ月後)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center;">HCV-RNA量 (アンプリコアモニタ) (KIU/mL)</th> <th colspan="4" style="text-align: center;">HCVジェノタイプ</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">1a</th> <th style="text-align: center;">1b</th> <th style="text-align: center;">2a</th> <th style="text-align: center;">2b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><u>0.5 ≤ < 100</u></td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">45.6% (26/57)</td> <td style="text-align: center;">59.7% (46/77)</td> <td style="text-align: center;">40.0% (6/15)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>100 ≤</u></td> <td style="text-align: center;">16.7% (1/6)</td> <td style="text-align: center;">12.5% (112/899)</td> <td style="text-align: center;">41.7% (98/235)</td> <td style="text-align: center;">42.4% (73/172)</td> </tr> </tbody> </table>	HCV-RNA量 (アンプリコアモニタ) (KIU/mL)	HCVジェノタイプ				1a	1b	2a	2b	<u>0.5 ≤ < 100</u>	-	45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)	<u>100 ≤</u>	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)
HCV-RNA量 (アンプリコアモニタ) (KIU/mL)	HCVジェノタイプ																			
	1a	1b	2a	2b																
<u>0.5 ≤ < 100</u>	-	45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)																
<u>100 ≤</u>	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)																

別紙 1 レボトールカプセル 200mg 現行添付文書との変更対照表

現行	改訂後																			
【使用上の注意】	【使用上の注意】																			
【臨床成績】 (該当記載なし)	【臨床成績】																			
	<p>5. 製造販売後調査</p> <p>本剤とイントロン A 併用療法の治療効果を検討するため製造販売後調査(特定使用成績調査)を実施した, 本剤は添付文書に従って, 主として 1 回 200~400mg を 1 日 2 回投与で 24 週間投与された(評価対象 1,554 例, 併用療法期間 26.4±15.2 週)。併用療法終了 6 ヶ月後のジェノタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度は以下の結果であった。</p> <p>ジェノタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度(併用療法終了 6 ヶ月後)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center;">HCV-RNA量 (アンプリコアモニタ) (KIU/mL)</th> <th colspan="4" style="text-align: center;">HCVジェノタイプ</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">1a</th> <th style="text-align: center;">1b</th> <th style="text-align: center;">2a</th> <th style="text-align: center;">2b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><u>0.5 ≤ < 100</u></td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">45.6% (26/57)</td> <td style="text-align: center;">59.7% (46/77)</td> <td style="text-align: center;">40.0% (6/15)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>100 ≤</u></td> <td style="text-align: center;">16.7% (1/6)</td> <td style="text-align: center;">12.5% (112/899)</td> <td style="text-align: center;">41.7% (98/235)</td> <td style="text-align: center;">42.4% (73/172)</td> </tr> </tbody> </table>	HCV-RNA量 (アンプリコアモニタ) (KIU/mL)	HCVジェノタイプ				1a	1b	2a	2b	<u>0.5 ≤ < 100</u>	-	45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)	<u>100 ≤</u>	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)
HCV-RNA量 (アンプリコアモニタ) (KIU/mL)	HCVジェノタイプ																			
	1a	1b	2a	2b																
<u>0.5 ≤ < 100</u>	-	45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)																
<u>100 ≤</u>	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)																

下線部: 変更点