

**レベトール®カプセル 200mg に係る  
医薬品リスク管理計画書**

**MSD株式会社**

## レベトール®カプセル 200mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レベトール®カプセル 200mg	有効成分	リバビリン
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和5年4月5日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	腎機能障害	【重要な潜在的リスク】
<a href="#">血液障害：貧血（溶血性貧血を含む）、好中球減少症、血小板減少症</a>	<a href="#">心疾患</a>	<a href="#">身長及び体重増加障害：成長速度減少、体重増加不十分</a>
	<a href="#">敗血症</a>	
<a href="#">精神障害：うつ病、自殺念慮、自殺未遂、他者への攻撃性</a>	<a href="#">眼障害</a>	【重要な不足情報】
	<a href="#">自己免疫現象</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">肝機能障害</a>	<a href="#">溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血</a>	
<a href="#">肺障害：間質性肺炎、肺線維症、肺水腫</a>	<a href="#">小板減少性紫斑病 (TTP)</a>	
	<a href="#">胎児に及ぼす催奇形性の影響</a>	
<a href="#">脳血管障害</a>	<a href="#">高血圧</a>	
<a href="#">糖尿病</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">なし</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">なし</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要																						
承認年月日	平成13年11月21日	薬効分類	87625																			
再審査期間	「インターフェロン ベータとの併用によるC型慢性肝炎」：4年 「ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」：8年	承認番号	21300AMY00493000																			
国際誕生日	平成11年5月7日																					
販売名	レベトール®カプセル 200mg																					
有効成分	リバビリン																					
含量及び剤形	含量：1カプセル中にリバビリンとして200mgを含有する。 剤形：カプセル																					
用法及び用量	<p>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。</p> <p>・インターフェロン ベータ又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合</p> <table border="1"> <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>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kgを超え80kg以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kgを超える</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</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	600mg	200mg	400mg	60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg	80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg
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																			
効能又は効果	<p>○ 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</p> <p>(1) 血中HCV RNA量が高値の患者</p> <p>(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</p> <p>○ ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p>																					

承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>「インターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎」の効能効果は 2009 年 10 月 16 日に承認を取得しており、再審査期間を終了した。</p> <p>「ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変」の効能効果は、2015 年 7 月 29 日に適応追加の承認事項一部変更承認を取得しており、再審査期間中である。</p> <p>「ソホスブビルとの併用によるセログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変」の効能効果は、2017 年 3 月 24 日に適応追加の承認事項一部変更承認を取得しており、再審査期間中である。</p> <p>「インターフェロン アルファ-2b との併用による C 型慢性肝炎」の効能効果削除はインターフェロン アルファ-2b の承認整理に伴い 2018 年 8 月 22 日に承認事項一部変更承認を取得した。</p> <p>「ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変」の効能効果は、2019 年 1 月 8 日に適応追加の承認事項一部変更承認を取得しており、再審査期間中である。</p> <p>「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎」の効能効果削除は 2019 年 12 月 18 日に承認事項一部変更承認を取得した。</p> <p>「ペグインターフェロン アルファ-2b との併用による C 型慢性肝炎」の効能効果削除はペグインターフェロン アルファ-2b の承認整理に伴い 2022 年 8 月 17 日に承認事項一部変更承認を取得した。</p> <p><u>「ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変」及び「ソホスブビルとの併用によるセログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変」の効能効果削除はソホスブビルの承認整理に伴い 2023 年 4 月 5 日に承認事項一部変更承認を取得した。</u></p>

変更の履歴
<p>前回提出日</p> <p>令和 4 年 8 月 17 日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>以下の項目におけるソホスブビルに関する記載内容を整備した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>再審査期間、用法及び用量、効能及び効果、備考</li> <li>1.1 安全性検討事項（重要な特定されたリスク）</li> </ul> </li> </ol>

2. 以下の項目におけるソホスブビルに関する記載内容を削除した。
  - ・ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧
  - ・ 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧
  - ・ 5.3 リスク最小化計画の一覧
3. 2 医薬品安全性監視計画の概要（追加の医薬品安全性監視活動）にソホスブビル・ベルパタスビル配合剤に係る記載内容を追記した。
4. 備考の記載表現を統一した。

**変更理由：**

- 1.、2. ソホスブビルと本剤との併用による効能・効果及び用法・用量の削除の承認事項一部変更承認を取得したため。
- 3.、4. 記載整備。

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血液障害：貧血（溶血性貧血を含む）、好中球減少症、血小板減少症	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b> 本剤の血液障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。</p> <p>&lt;国内において、C型慢性肝炎を対象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup>（国内臨床試験及び製造販売後調査） 3581例のうち、貧血（1158例、32.34%）、溶血性貧血（35例、0.98%）、ヘモグロビン減少（751例、20.97%）、ヘマトクリット減少（553例、15.44%）、赤血球数減少（569例、15.89%）、白血球減少症（27例、0.75%）、白血球数減少（1439例、40.18%）、好中球減少症（27例、0.75%）、好中球数減少（848例、23.68%）、血小板減少症（28例、0.78%）、血小板数減少（1087例、30.35%）</li> <li>・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験） 332例のうち、貧血（25例、7.53%）、ヘモグロビン減少（284例、85.54%）、白血球数減少（318例、95.78%）、好中球数減少（290例、87.35%）、血小板数減少（149例、44.88%）</li> <li>・本剤とインターフェロン ベータとの併用（国内臨床試験） 174例のうち、貧血（1例、0.6%）、ヘモグロビン減少（133例、76.4%）、白血球数減少（131例、75.3%）、好中球数減少（138例、79.3%）、血小板数減少（108例、62.1%）</li> <li>・本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤（以下OBV/PTV/RTV）との併用<sup>注3)</sup>（国内臨床試験） 160例のうち、貧血 22.5%、臨床的に重要なヘモグロビン減少*10.1% *ヘモグロビン量&lt;10.0g/dL</li> </ul> <p>&lt;国内において、C型代償性肝硬変を対象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験） 102例のうち、貧血（3例、2.9%）、ヘモグロビン減少（91例、89.2%）、白血球数減少（93例、91.2%）、好中球数減少（87例、85.3%）、血小板数減少（65例、63.7%）</li> </ul> <p>&lt;国内において、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変を対象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リバビリンとソホスブビルとの併用<sup>注4)</sup>（類薬の国内臨床試験） 140例のうち、貧血（16例、11.4%）、ヘモグロビン減少（Grade 3：5例、3.6%）</li> <li>・リバビリンとソホスブビル・ベルパタスビルとの併用 60例のうち、貧血（13例、21.7%）、ヘモグロビン減少（Grade 3：4例、6.7%）</li> </ul>

<p>以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。</p> <p>注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。</p> <p>注3) OBV/PTV/RTV との併用は、令和元年12月18日に効能効果削除済みである。</p> <p>注4) ソホスブビルとの併用は、令和5年4月5日に効能効果削除済みである。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における血液障害の発現状況を把握するため。</p>
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する情報を記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>血液障害に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。</p>

精神障害：うつ病、自殺念慮、自殺未遂、他者への攻撃性

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤の精神障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup>（国内臨床試験及び製造販売後調査）

3581例のうち、うつ病（58例、1.62%）、自殺念慮（1例、0.03%）、自殺企図（4例、0.11%）、自殺既遂（1例、0.03%）

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験）

332例のうち、うつ病（11例、3.31%）、自殺念慮（1例、0.30%）

- ・本剤とインターフェロン ベータとの併用（国内臨床試験）

174例のうち、うつ病（9例、5.2%）

<国内において、C型代償性肝硬変を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験）

102例のうち、うつ病（1例、1.0%）

また、国内の市販後において、攻撃性が報告されている。

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における精神障害の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11.1 重大な副作用（インターフェロン ベータとの併用の場合）」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

精神障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。



## 肝機能障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の肝機能障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。

#### <国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup> (国内臨床試験及び製造販売後調査)

3581例のうち、肝機能異常 (36例、1.01%)、高ビリルビン血症 (2例、0.06%)、黄疸 (10例、0.28%)、肝障害 (20例、0.56%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (125例、3.49%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (122例、3.41%)

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)

332例のうち、肝機能異常 (1例、0.30%)、黄疸 (1例、0.30%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (44例、13.25%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (52例、15.66%)

- ・本剤とインターフェロン ベータとの併用 (国内臨床試験)

174例のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (32例、18.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (38例、21.8%)

- ・本剤と OBV/PTV/RTV との併用<sup>注3)</sup> (国内臨床試験)

160例のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇<sup>\*</sup>1.3%、ビリルビン上昇<sup>\*\*</sup>3.8%

<sup>\*</sup>基準値上限5倍超、<sup>\*\*</sup>基準値上限3倍超

#### <国内において、C型代償性肝硬変を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)

102例のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (22例、21.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (25例、24.5%)

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

注3) OBV/PTV/RTV との併用は、令和元年12月18日に効能効果削除済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における肝機能障害の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用（インターフェロン ベータとの併用の場合）」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

肺障害：間質性肺炎、肺線維症、肺水腫

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤の肺障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup>（国内臨床試験及び製造販売後調査）

3581例のうち、間質性肺疾患（8例、0.22%）、肺線維症（1例、0.03%）

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験）

332例のうち、間質性肺疾患（2例、0.60%）

<国内において、C型代償性肝硬変を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験）

102例のうち、間質性肺疾患（1例、1.0%）

また、国内の市販後において、急性肺水腫及び肺水腫が報告されている。

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における肺障害の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用（インターフェロン ベータとの併用の場合）」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

肺障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

## 脳血管障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の脳血管障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup>（国内臨床試験及び製造販売後調査）

3581例のうち、脳出血（4例、0.11%）、脳梗塞（3例、0.08%）、ラクナ梗塞（1例、0.03%）

- ・本剤とインターフェロン ベータとの併用（国内臨床試験）

174例のうち、脳梗塞（1例、0.6%）

<国内において、C型代償性肝硬変を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup>（国内臨床試験）

102例のうち、脳梗塞（1例、1.0%）

また、国内において、ソホスブビルとの併用<sup>注3)</sup>時に自発報告として脳出血、脳梗塞等の脳血管障害の発現が報告されている。

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

注3) ソホスブビルとの併用は、令和5年4月5日に効能効果削除済みである。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における脳血管障害の発現状況を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

#### 【選択理由】

脳血管障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

糖尿病

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤の糖尿病に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup> (国内臨床試験及び製造販売後調査)

3581例のうち、糖尿病 (21例、0.59%)、1型糖尿病 (3例、0.08%)

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)

332例のうち、糖尿病 (1例、0.3%)

<国内において、C型代償性肝硬変を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)

102例のうち、糖尿病 (2例、2.0%)

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における糖尿病の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11.1 重大な副作用 (インターフェロン ベータとの併用の場合)」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

糖尿病の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

## 腎機能障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の腎機能障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup>（国内臨床試験及び製造販売後調査）

3581例のうち、急性腎不全（1例、0.03%）、腎機能障害（4例、0.11%）

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における腎機能障害の発現状況を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用（インターフェロン ベータとの併用の場合）」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

#### 【選択理由】

腎機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

心疾患	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の心疾患に関する副作用発現状況は次のとおりである。</p> <p>&lt;国内において、C型慢性肝炎を対象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup> (国内臨床試験及び製造販売後調査)</li> </ul> <p>3581例のうち、急性心筋梗塞 (1例、0.03%)、狭心症 (2例、0.06%)、不整脈 (32例、0.89%)、上室性不整脈 (1例、0.03%)、心房細動 (3例、0.08%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)</li> </ul> <p>332例のうち、不整脈 (2例、0.60%)、心房細動 (2例、0.60%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とインターフェロン ベータとの併用 (国内臨床試験)</li> </ul> <p>174例のうち、心房細動 (1例、0.6%)</p> <p>&lt;国内において、C型代償性肝硬変を対象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)</li> </ul> <p>102例のうち、心房細動 (1例、1.0%)</p> <p>以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。 注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における心疾患の発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」「11.1 重大な副作用 (インターフェロン ベータとの併用の場合)」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>心疾患の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。</p>

敗血症

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤の敗血症に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup> (国内臨床試験)  
332例のうち、敗血症 (1例、0.30%)

また、国内の市販後において、敗血症が報告されている。

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における敗血症の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11.1 重大な副作用 (インターフェロン ベータとの併用の場合)」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

敗血症の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。



眼障害

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤の眼障害に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup> (国内臨床試験及び製造販売後調査)

3581例のうち、網膜症 (28例、0.78%)、網膜出血 (41例、1.14%)

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)

332例のうち、網膜症 (14例、4.22%)、網膜出血 (21例、6.33%)

- ・本剤とインターフェロン ベータとの併用 (国内臨床試験)

174例のうち、網膜出血 (9例、5.2%)。

<国内において、C型代償性肝硬変を対象>

- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験)

102例のうち、網膜症 (5例、4.9%)、網膜出血 (4例、3.9%)

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における眼障害の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用 (インターフェロン ベータとの併用の場合)」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

眼障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

自己免疫現象

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤の自己免疫現象に関する副作用発現状況は次のとおりである。

<国内において、C型慢性肝炎を対象>

- ・本剤とインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注1)</sup> (国内臨床試験及び製造販売後調査) 3581例のうち、自己免疫性甲状腺炎 (1例、0.03%)、乾癬 (4例、0.11%)、関節リウマチ (2例、0.06%)
- ・本剤とペグインターフェロン アルファ-2b との併用<sup>注2)</sup> (国内臨床試験) 332例のうち、自己免疫性甲状腺炎 (1例、0.30%)

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

注1) インターフェロン アルファ-2b は、平成30年8月31日に承認整理済みである。

注2) ペグインターフェロン アルファ-2b は、令和4年8月17日に承認整理済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における自己免疫現象の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11.1 重大な副作用 (インターフェロン ベータとの併用の場合)」に関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

自己免疫現象の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

**重要な特定されたリスクとした理由：**

国内の市販後において、溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）が報告されている。

以上のとおり、国内において報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用（インターフェロン ベータとの併用の場合）」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

胎児に及ぼす催奇形性の影響

**重要な特定されたリスクとした理由：**

ラット又はウサギを用いたリバビリンの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及びラットを用いた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1.0 mg/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。

以上のとおり、生殖発生毒性試験で胎児に及ぼす影響が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人の投与を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」「2. 禁忌」「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意を喚起する。

**【選択理由】**

胎児に及ぼす催奇形性の影響に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

高血圧

**重要な特定されたリスクとした理由：**

本剤とソホスブビルとの併用<sup>注1)</sup>において、収縮期血圧180mmHg／拡張期血圧110mmHg以上となる重篤な高血圧が報告されたため。

注1) ソホスブビルとの併用は、令和5年4月5日に効能効果削除済みである。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における高血圧の発現状況を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用（ソホスブビル・ベルパタスビル併用の場合）」の項及び患者向医薬品ガイドに関連する事象を記載し注意を喚起する。

**【選択理由】**

高血圧の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。

重要な潜在的リスク	
身長及び体重増加障害：成長速度減少、体重増加不十分	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>国内市販後において成長遅延、正常値を下回る身長、低身長症及び発育遅延の報告はないものの、C型慢性肝炎を対象とした海外臨床試験（P02538試験、107例（年齢：3~17歳））の被験者のうち94例を5年間にわたり長期追跡し成長パラメーターを収集したところ、約48週間治療を受けた症例では、約24週間治療を受けた症例よりも成長阻害度がより高いことが観察されている。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における身長及び体重増加障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.7 小児等」に、本剤の小児等に対する臨床試験は実施していない旨を明記し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことでリスクが低下すると考える。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会及び外国措置報告、等の情報収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし <u>なお、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤で実施中の使用成績調査の情報を入手し、本剤 の評価を実施する予定である。</u>



### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会及び外国措置報告等の情報収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予 定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
<u>該当なし</u>				

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
<u>該当なし</u>		