



※2012年3月改訂（第15版）
 ※2011年12月改訂

日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

抗ウイルス剤

劇薬

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

レベトール®カプセル200mg

承認番号	21300AMY0049300
薬価収載	2001年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月
国際誕生	1999年5月
※効能追加	2011年12月

貯法：室温保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱等に記載

REBETOL®Capsules 200mg
 リバビリンカプセル



【警告】

- (1)本剤では催奇形性が報告されているので、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こと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
- ※(2)本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、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投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意（4）」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
- ※(3)本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意（5）」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】




- (1)妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕
- (2)本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3)コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある。〕
- (4)異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕
- (5)慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (6)重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者〔うつ病が悪化又は再燃することがある。〕
- (7)重篤な肝機能障害患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕
- (8)自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

	成分	1カプセル中の含有量
有効成分	リバビリン	200mg
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを含有する。	

2. 性状

剤形	硬カプセル剤
色	白色・不透明
外形・大きさ	 号数：1号 長径：約19.2mm
識別コード	 200mg（カプセル）、  921（PTPシート）

【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
 - 血中HCV RNA量が高値の患者
 - 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
- ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

（効能・効果に関連する使用上の注意）

- ※1. 本剤は、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）、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、C型代償性肝硬変に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること（【臨床成績】の項参照）。C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。
- ※2. 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に対する本剤の併用にあたってはHCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で10⁷IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq/mL以上であることを確認すること。

【用法・用量】

- ※1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
 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

- ※2. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合
 ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。
 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL以上の患者

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) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満の患者

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	400mg	200mg	200mg
60kgを超え80kg以下	600mg	200mg	400mg
80kgを超える	800mg	400mg	400mg

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ※ 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
- (1) インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) は、通常、成人には、1日1回600万~1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。
- (2) ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) は、通常、成人には、1回1.5µg/kgを週1回皮下投与する。
- (3) インターフェロン ベータは、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。
- ※ 2. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 1回1.0µg/kgを週1回皮下投与する。
- ※ 3. 本剤の投与期間は、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。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。
- (1) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
- 1) セログループ1 (ジェノタイプI (1a) 又はII (1b)) で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。【臨床成績】の項参照)
- 2) それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。【臨床成績】の項参照)
- (2) ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。【臨床成績】の項参照)
- ※ 4. 本剤の使用にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり1日13mg/kgを超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の【用法・用量に関連する使用上の注意】を確認すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	70,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

- ※ 5. 本剤とインターフェロン 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 ベータの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。【重要な基本的注意】の項参照) なお、C型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の【用法・用量に関連する使用上の注意】を確認すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	本剤	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
白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm ³ 未満	中止	
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm ³ 未満	中止	
血小板数	80,000/mm ³ 未満 (インターフェロン ベータは50,000/mm ³ 未満)	変更なし	半量に減量
	50,000/mm ³ 未満 (インターフェロン ベータは25,000/mm ³ 未満)	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm ³ 未満	中止	
血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm ³ 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 ^(注) (投与開始前のHb濃度が14g/dL以上)	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度 ^(注) (投与開始前のHb濃度が14g/dL未満)	10g/dL未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	

注) 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb濃度が10g/dL以上であっても投与前に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続する場合は本剤の減量を、Hb濃度が8.5g/dL以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL未満の場合には投与中止を考慮すること。【慎重投与】の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 以下に該当する患者 [減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]

インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数が2,500/mm³未満、あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数が2,000/mm³未満、あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性

インターフェロン ベータ併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満あるいは好中球数が2,000/mm³未満の患者

- (2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常、冠動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。〕
- (3) 痛風又はその既往歴のある患者〔血清尿酸濃度の上昇が報告されている。〕
- (4) アレルギー素因のある患者
- (5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕
- (6) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。〕
- (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕
- (8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕〔【薬物動態】の項参照〕
- (9) 高血圧症の患者〔脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。〕
- (10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕
- (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、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 ベータとの併用のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。なお、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- ※(2) C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。本剤は、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）、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、C型代償性肝硬変に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。
- ※(3) C型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。
- (4) 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は投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。
- (5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】の項参照）。
- ※(6) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後4週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。インターフェロン ベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与開始後1週間は2～3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施すること。また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。

- (7) 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (8) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いため注意すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (9) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- (10) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヌクレオシドアナログ（ジダノシン、硫酸アバカビル等）	併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2ヵ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。	本剤は <i>in vitro</i> においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、肺炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。
ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中HIV RNAレベルを観察することが望ましい。HIV RNAレベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は <i>in vitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。
アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量〉に関連する使用上の注意の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸（meTIMP）が蓄積すると考えられる。

また、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジン、トルブタミド、デキストロメトルファンとの相互作用が報告されているため、注意すること。インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

4. 副作用

- ※○インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合
本剤とインターフェロン 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）を併用したC型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった917例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱（96.7%）、倦怠感（91.8%）、頭痛（86.0%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（89.6%）、好中球数減少（83.4%）、リンパ球数減少（70.6%）等であった。（ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する効能追加承認時）
本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験において、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0μg/kgで投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少

- (80.4%)、血小板数減少(63.7%)等であった。(効能追加承認時)
- 本剤とインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)を併用した製造販売後調査において、安全性評価の対象となった3,310例中2,773例(83.78%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱(27.28%)、倦怠感(13.14%)、食欲不振(11.75%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(35.20%)、貧血(34.20%)、血小板数減少(26.56%)、好中球数減少(21.00%)、ヘモグロビン減少(17.52%)等であった。
- (インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用に対する再審査終了時)
- (1) 重大な副作用
- ※1) 貧血^{注1)}(赤血球減少(250万/mm³未満)(1~5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(1~5%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上))：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症(0.1~1%未満)、白血球減少(2,000/mm³未満)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)(10%以上)：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少(50,000/mm³未満)(1~5%未満)：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 再生不良性貧血(頻度不明)、汎血球減少(0.1~1%未満)：骨髓機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、(用法・用量に関連する使用上の注意)の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- ※5) 抑うつ・うつ病(5~10%未満)、自殺企図、躁状態(0.1~1%未満)、攻撃的行動(頻度不明)：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 6) 意識障害、幻覚、失神、難聴(0.1~1%未満)、妄想、痙攣、せん妄、認知症様症状(特に高齢者)、錯乱、昏迷、見当識障害、統合失調症様症状(0.1%未満)、興奮(頻度不明)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 重篤な肝機能障害(0.1~1%未満)：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ショック(0.1%未満)：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
- 9) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍(0.1~1%未満)、虚血性大腸炎、小腸潰瘍(0.1%未満)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 呼吸困難(5~10%未満)、喀痰増加(1~5%未満)：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 脳出血(0.1~1%未満)：脳出血が生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 脳梗塞(0.1~1%未満)：脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 間質性肺炎(0.1~1%未満)、肺線維症(0.1%未満)、肺水腫(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 14) 糖尿病(0.1~1%未満)：糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) 急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 狭心症(0.1%未満)、心筋症、心不全、心筋梗塞(頻度不明)：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) 不整脈(0.1~1%未満)：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) 敗血症(0.1%未満)：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) 網膜症(1~5%未満)：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 20) 自己免疫現象(頻度不明)：自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等]があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 21) 溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※22) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 23) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 注1) 貧血は主に溶血性貧血

※(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は()内)	0.1~5%未満	0.1%未満
全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、(激越)	易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害	聴覚過敏、思考異常、片頭痛
血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数增多、網状赤血球数減少、網状赤血球数增多	好中球数增多、好塩基球数增多、単球数增多、白血球数增多、白血球数增多、血小板数增多、ESR亢進	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	脂肪肝、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、Al-P 上昇、ウロビリノ尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、PIVKA II 上昇、IV 型コラーゲン値上昇	胆石症、胆嚢ポリープ、AFP 増加
腎臓		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	腎結石
循環器	(房室ブロック)、(血管浮腫)	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫(四肢・顔面)、末梢性虚血	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口内・口唇炎、(膝炎 ^{注2)})	口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、歯髄・歯周・歯肉炎、胃炎、嚥下障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリープ、齲歯	口腔内出血、食道静脈瘤
皮膚	脱毛、そう痒、発疹、(脂漏)、(皮膚刺激)	紅斑、皮膚乾燥、湿疹、皮膚炎、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、落屑、爪の異常、過角化、ざ瘡	光線過敏症、毛質異常、せつ、多形紅斑、皮膚潰瘍、水疱、汗疱
神経・筋	関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、(舌麻痺)	筋痙直、四肢痛、感覚異常、関節炎、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、振戦、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、ニューロパシー、四肢不快感、腫脹、筋力低下、重感	右季肋部痛、麻痺(四肢・顔面)、CK (CPK) 上昇
呼吸器	咳嗽、上気道炎、(気管支痙攣)、(肺浸潤)	鼻出血、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、嗅覚、くしゃみ、肺炎、血痰、鼻閉、咽頭紅斑、鼻道刺激感	あくび、胸水、咽頭腫脹

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は()内)	0.1~5%未満	0.1%未満
眼	(視野狭窄)、(視神経炎)、(視力喪失)、(乳頭浮腫)	角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血等の網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、網膜滲出物、眼乾燥、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明	視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫
投与部位	(注射部反応(壊死))	注射部反応(紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛、出血、皮膚炎)	注射部反応(色素沈着、潰瘍)
その他	体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、(腹水)、(性欲減退)	CRP 上昇、鉄代謝障害、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症、リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清鉄低下、血中コレステロール増加、高蛋白血症、耳痛、自己抗体産生、処置後局所反応、単純疱疹、中耳炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿酸、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)、帯状疱疹、冷汗、膣炎、高トリグリセライド血症、ヒアルロン酸増加、ヘモグロビンA _{1c} 減少	前立腺炎、サルコイドーシス、血中尿酸低下、勃起障害、痛風、創傷治癒遅延、脾腫、膀胱痛 ^{注4)} 、大腸痛 ^{注4)} 、悪性リンパ腫 ^{注5)}

注2) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 注3) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 注4) インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。
 注5) 国内臨床試験において認められているが、因果関係が明確なものではない。
 発現頻度はインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する承認時の臨床試験及び製造販売後調査、ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する承認時の臨床試験の合計より算出した。なお、承認時の臨床試験及び製造販売後調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

※○インターフェロン ベータとの併用の場合

本剤とインターフェロン ベータを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった174例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱 (98.3%)、全身倦怠感 (88.5%)、悪寒 (82.2%)、頭痛・頭重 (80.5%) であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少 (79.3%)、白血球数減少 (75.3%)、ヘモグロビン減少 (76.4%)、赤血球数減少 (70.7%)、ヘマトクリット減少 (71.3%)、血小板数減少 (62.1%)、血清アルブミン低下 (54.0%) であった。(インターフェロン ベータとの併用による製造販売後臨床試験終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 貧血^{注6)} (赤血球減少 (250万/mm³未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5g/dL未満) (5%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5以上11g/dL未満) (5%以上)) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 白血球減少 (2,000/mm³未満) (5%以上)、顆粒球減少 (1,000/mm³未満) (5%以上)、血小板減少 (50,000/mm³未満) (5%未満) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤な肝障害 (5%未満) : 著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常 (5%以上) 等] : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 脳梗塞 (5%未満) : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動 (頻度不明) : 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 7) せん妄、幻覚 (頻度不明) : 観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎 (頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 9) 心不全 (頻度不明) : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 10) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) (頻度不明) : 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板数、赤血球数、末梢血液像等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) ネフローゼ症候群 (頻度不明) : 血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査 (尿蛋白) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※12) 糖尿病 (1型及び2型) (頻度不明) : 糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注6) 貧血は主に溶血性貧血

※(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱 ^{注7)} 、悪寒 (82.2%)、全身倦怠感 (88.5%)、かぜ症候群	インフルエンザ様症状	
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹	

	5%以上	5%未満	頻度不明
※※血液	白血球数減少 (75.3%)、血小板数減少 (62.1%)、顆粒球数減少 (81.6%)、白血球分画異常 (96.6%)、赤血球数減少 (70.7%)、ヘモグロビン減少 (76.4%)、ヘマトクリット減少 (71.3%)、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多 (75.9%)、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多	出血傾向、白血球数増多	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇		
腎臓	蛋白尿 (50.6%)、BUN 上昇、血尿	クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害	
精神神経系	頭痛・頭重 (80.5%)、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安	意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害	
循環器	血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感	不整脈、血圧低下	
呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血	肺炎、鼻漏、血痰、嗄声、鼻炎、気管支炎、鼻閉	
消化器	食欲不振 (59.2%)、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常	腹部膨満感、口渇、歯周・歯髄・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、鼓腸放屁、腸管機能異常	肺炎
皮膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑	丘疹
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注8)}	眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫	
注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血	
その他	関節痛 (58.0%)、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下 (54.0%)、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP 上昇	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頸部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇	CK (CPK) 上昇

注7) 発熱 (発現頻度98.3%) に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注8) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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こと。[動物実験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。]（【禁忌】の項参照）
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]（【禁忌】の項参照）

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) マウス3及び6ヵ月間投与試験（1～150mg/kg/日）で精子異常（15mg/kg/日以上）がみられたとの報告がある（休薬により回復）。
- (2) ラット長期投与試験（24ヵ月間、10～40mg/kg/日）で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。
- (3) 細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、*p53*^{+/+}トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。

【薬物動態】

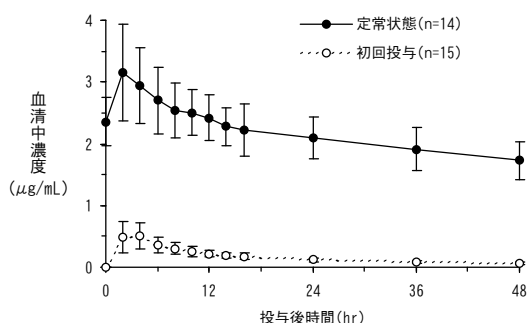
1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性（6名）に本剤200、400、600、800、1,000及び1,200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のCmaxについては200～800mg、AUC_{0-12h}については200～1,000mgの用量範囲でそれぞれ線形性が認められ、それ以上の投与量では吸収の頭打ちが示唆された。

(2) 反復投与^{2,3)}

C型慢性肝炎患者（15名）に本剤400mg（800mg/日）を朝夕食後に1日2回48週間、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：PEG-IFN α -2b）の1.5 μ g/kg週1回皮下投与との併用により、反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度を以下の図表に示した。血漿中未変化体濃度は投与開始後8週目までに定常状態に到達し、Cmax、Cmin及びAUC_{0-12h}に基づく累積係数はそれぞれ6.53、12.2及び9.42であった。定常状態に到達後の消失半減期は286時間であった²⁾。



C型慢性肝炎患者における血漿中濃度
(平均値±標準偏差)

C型慢性肝炎患者における薬物動態パラメータ

	tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	Cmin (μ g/mL)	AUC _{0-12h} ^a (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
定常状態 (N=14) ^b	3.00	3.33	2.42	32.5	286	12.7 ^c	5374 ^d
初回投与 (N=15)	3.33	0.604	0.221	4.02	27.1	37.8	1472
累積係数		6.53 ^e	12.2 ^e	9.42 ^e			

a：投与間隔間のAUC

b：投与期間の途中から朝食後服用量のみ400mg→200mgに変更し、1日投与量を800mg→600mgに減量した症例（3例）を含む。

c：上記減量症例を含まない11例の平均

同様に、C型慢性肝炎患者（28名）に本剤400mg（800mg/日）を朝夕食後に1日2回24週間、インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：IFN α -2b）600万IU週3回筋肉内投与との併用により、反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与開始後8週目までに定常状態に到達し、Cmax、Cmin及びAUC_{0-12h}に基づく累積係数はそれぞれ5.24、14.2及び8.11であった。定常状態に到達後の消失半減期は291時間であった³⁾。

(3) 食事の影響⁴⁾

健康成人男女（17名、外国人）に本剤600mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与時ではCmax及びAUCが約70%上昇し、tmaxの遅延が認められた。

(4) 静脈内投与時⁵⁾

健康成人男性（6名、外国人）にリバビリン溶液150mgを急速静脈内投与したとき、血漿中未変化体の全身クリアランス（CL）は40.5L/hr、定常状態における見かけの分布容積（Vss）は241Lであった。同一被験者に本剤400mgを空腹時に経口投与したときのAUCとの比較によって算出した絶対バイオアベイラビリティ（経口投与時のAUC/静脈内投与時のAUC）は64%であった。

(5) 肝機能障害患者⁶⁾

肝機能障害患者（17名、外国人）に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じたCmaxの上昇が認められたが、tmax及びAUC_{0-12h}に明らかな変化は認められなかった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

肝機能	患者数	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	AUC _{0-12h} (μ g·hr/mL)
正常	6名	1.33	0.643	15.2
軽度	5名	1.60	0.886	13.0
中等度	7名	1.29	1.05	14.2
重度	5名	1.60	1.27	18.4

(6) 腎機能障害患者⁷⁾

腎機能障害患者（18名、外国人）に本剤400mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。腎機能障害患者では、クレアチンクリアランスに応じた全身クリアランス（CL/F）の低下が認められている（【禁忌】の項参照）。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

CLcr (mL/分)	患者数	Cmax (μ g/mL)	AUC _{0-12h} (μ g·hr/mL)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)
≥90	6名	0.630	9.65	53.2	7.74
61～90	6名	0.821	17.5	29.8	4.31
31～60	6名	0.732	20.4	24.2	2.15
10～30	6名	1.16	31.7	13.0	0.696

CLcr：クレアチンクリアランス

CL/F：全身クリアランス

CLr：腎クリアランス

人工透析依存の腎不全患者（6名、外国人）に本剤400mgを空腹時に単回経口投与したとき、人工透析クリアランス（CLhd=4.04L/hr）はクレアチンクリアランスが61～90（mL/分）の腎機能障害患者の腎クリアランス（4.31L/hr）にほぼ相当する値であったが、血漿中未変化体濃度について人工透析による明らかな変化は認められなかった（【禁忌】の項参照）。

（注）本剤は、クレアチンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者には投与禁忌である。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合⁸⁾

ヒト血漿蛋白と本薬との結合は全く認められず、非結合率はほぼ100%であった（*in vitro*）。

(2) 血球移行⁹⁾

健康成人男性（6名、外国人）に¹⁴C-標識リバビリンカプセル604mgを空腹時に単回経口投与したとき、赤血球中放射能濃度は血液（全血）中放射能濃度の約2倍の値を示したことから、血中放射性成分の大部分は赤血球中に存在しているものと推察された。

(3) 組織内分布¹⁰⁾

(参考) ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したとき、組織中放射能濃度は血球を除く殆どの組織で投与7日目までに定常状態に到達し、全身組織への広範な放射能分布が認められた。組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、筋肉、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱、骨髄に高濃度に分布した。

(4) 胎盤・胎児移行¹¹⁾

(参考) 妊娠ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、胎児組織中への放射能の移行が認められた。

3. 代謝^{9, 12-14)}

本剤の体内からの消失に関わる主要な代謝経路は、ribofuranosyl基の脱離及び3位側鎖(carboxamide)の加水分解であり、代謝物として1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (TCONH₂)、1-β-D-ribofuranosyl-1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylic acid (RTCOOH)及び1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylic acid (TCOOH)が確認されている。本剤の薬効に関与しているもう一つの代謝経路は、ribofuranosyl基5位のリン酸化であり、代謝物としてリバビリンリン酸(RMP)、リバビリン二リン酸(RDP)及びリバビリン三リン酸(RTP)が確認されている。これらのリン酸化体は組織細胞中のみ存在し、細胞外(血漿、尿)には認められない。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝実験の結果、上記のいずれの代謝経路についても、チトクロムP450系の介在は否定されている。

4. 排泄

(1) 尿・糞中排泄⁹⁾

健康成人男性(6名、外国人)に¹⁴C-標識リバビリンカプセル604mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後14日目までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ61%及び12%であった。同時点までの尿中未変化体排泄率は投与量の17%であり、尿中放射能に占める割合は約27%であった。

(2) 胆汁中排泄¹⁵⁾

(参考) ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの胆汁中放射能排泄率は投与量の0.8%未満であった。

(3) 乳汁中への移行¹¹⁾

(参考) 授乳中のラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、放射能濃度の母乳/血漿比は0.6~1.3であり、本薬又は代謝物の乳汁中への移行性が認められた。

5. 薬物相互作用

(1) チトクロムP450系への影響^{14, 16)}

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*阻害実験の結果、CYP3A4、2D6、1A2、2E1、2C9/10の各P450分子種についてリバビリン添加による阻害作用は認められなかった。

(参考) ラットにリバビリン溶液を1日1回7日間反復経口投与したとき、120mg/kgまでの投与量では肝薬物代謝酵素系への誘導作用は認められなかった。

(2) PEG-IFN α-2b及びIFN α-2b併用の影響^{17, 18)}

C型慢性肝炎患者(12~17名、外国人)を対象とした本剤600~1,200mg/日の1日2回経口投与とPEG-IFN α-2b 0.35, 0.7又は1.4μg/kg/週1回皮下投与との併用による4週間反復投与試験、及び、C型慢性肝炎患者(12名、外国人)を対象とした本剤1,200mg/日の1日2回経口投与とIFN α-2b 300万国際単位の週3回皮下投与との併用による4週間反復投与試験のいずれの試験においても、薬物動態学的相互作用を示唆する所見は認められなかった。

(3) 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響⁹⁾

健康成人男女(12名、外国人)に本剤600mgを空腹時に単独又は水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム含有製剤と併用したとき、併用時ではC_{max}、AUC_{0-∞}がそれぞれ3.3%、13.7%減少したが、t_{max}に影響は認められなかった。

※(注) 本剤の承認された1日投与量は、C型慢性肝炎においては600~1,000mg、C型代償性肝硬変においては400~1,000mgである。

【臨床成績】

※1. C型慢性肝炎患者(ジェノタイプ1かつ高ウイルス量)における本剤とPEG-IFN α-2b及びIFN α-2b併用(48週間投与)での成績²⁰⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(RT-PCR法:10⁵IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とPEG-IFN α-2bの48週間併用投与群と本剤とIFN α-2bの48週間併用投与群(以下:対照群)とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、対照群が44.8%(113/252)であったのに対し、本剤とPEG-IFN α-2bの併用投与群は47.6%(121/254)であり、対照群に劣らないことが証明された。インターフェロン(以下:IFN)前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

IFN前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN前治療効果	本剤+PEG-IFN α-2b 48週投与 ^{*1}	本剤+IFN α-2b 48週投与 ^{*2}
初回	43% (59/137)	47% (65/139)
再燃	63% (57/91)	52% (42/81)
無効	19% (5/26)	19% (6/31)

*1: 本剤(600~1,000mg/日×48週間)+PEG-IFN α-2b(1.5μg/kg×1回/週×48週間)

*2: 本剤(600~1,000mg/日×48週間)+IFN α-2b(600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×46週間)

※2. C型慢性肝炎患者(「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外)における本剤とPEG-IFN α-2b及びIFN α-2b併用(24週間投与)での成績²¹⁾

「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(RT-PCR法:10⁵IU/mL以上)」以外のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とPEG-IFN α-2bの24週間併用投与群と本剤とIFN α-2bの24週間併用投与群(以下:対照群)とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、対照群が77%(47/61)であったのに対し、本剤とPEG-IFN α-2bの併用投与群は87%(55/63)であり、対照群に劣らないことが証明された。また、ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ	本剤+ PEG-IFN α-2b 24週投与 ^{*1}	本剤+ IFN α-2b 24週投与 ^{*2}
<10 ⁵ IU/mL	1	80% (4/5)	75% (3/4)
	2	87% (13/15)	100% (8/8)
≥10 ⁵ IU/mL	1	-	-
	2	88% (38/43)	73% (35/48)

*1: 本剤(600~1,000mg/日×24週間)+PEG-IFN α-2b(1.5μg/kg×1回/週×24週間)

*2: 本剤(600~1,000mg/日×24週間)+IFN α-2b(600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間)

※3. C型慢性肝炎患者における本剤とIFN α-2b併用(24週間投与)での成績^{22, 23)}

IFN α-2bを対照薬とし、本剤とIFN α-2bの24週間併用投与によるC型慢性肝炎患者のIFN無効例あるいは再燃例を対象とした二重盲検比較試験及びジェノタイプ1bかつ高ウイルス量(RT-PCR法:10⁵IU/mL以上、b-DNA法:1Meq/mL以上)を対象とした二重盲検比較試験をそれぞれ実施した。

2試験の結果を集計した投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、IFN α-2b単独投与群が5.5%(8/146)であったのに対し、本剤とIFN α-2b併用投与群は21.4%(51/238)でありそれぞれの試験において併用投与群が単独投与群に比較し有意に優れていた。また、ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度、IFN前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ	本剤+ IFN α-2b 600万IU ^{*1}	本剤+ IFN α-2b 1000万IU ^{*2}	プラセボ+ IFN α-2b 600万IU ^{*3}	プラセボ+ IFN α-2b 1000万IU ^{*4}
		<10 ⁵ IU/mL	1b	71% (5/7)	75% (3/4)
	2a	100% (2/2)	-	0% (0/2)	-
	2b	100% (3/3)	-	0% (0/1)	-
≥10 ⁵ IU/mL	1b	16% (18/115)	12% (9/76)	0% (0/40)	3% (2/81)
	2a	83% (5/6)	0% (0/1)	40% (4/10)	-
	2b	40% (2/5)	100% (1/1)	0% (0/2)	-

IFN前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN前治療効果	本剤+ IFN α-2b 600万IU ^{*1}	本剤+ IFN α-2b 1000万IU ^{*2}	プラセボ+ IFN α-2b 600万IU ^{*3}	プラセボ+ IFN α-2b 1000万IU ^{*4}
初回	29% (9/31)	11% (3/27)	-	8% (2/25)
	21% (12/58)			
再燃	26% (20/78)	12% (5/42)	13% (5/39)	0% (0/37)
	21% (25/120)		7% (5/76)	
無効	13% (4/31)	25% (5/20)	5% (1/19)	0% (0/23)
	18% (9/51)		2% (1/42)	

*1: 本剤(600~800mg/日)+IFN α-2b(600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間)

*2: 本剤(600~800mg/日)+IFN α-2b(1,000万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間)

*3: IFN α-2b(600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間)

*4: IFN α-2b(1,000万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間)

※4. C型慢性肝炎患者における本剤とIFNβ併用での成績

(1) 24週間投与での成績²⁴⁾

「セログループ1 (ジェノタイプ1) かつ血中HCV RNA量が高値の患者:対象A」及び「セログループ1 (ジェノタイプ1) 以外かつ血中HCV RNA量が高値の患者、及びIFN製剤による治療歴のある血中HCV RNA量が低値の患者:対象B」を対象として、IFNβ 1日6.0×10⁶IUを4週間連日投与後、1日6.0×10⁶IUを週3回20週間投与し、本剤1日600～800mgを24週間併用投与した際の、IFNβ/本剤併用群と対照薬群であるIFNα-2b/本剤併用群におけるセログループ別(ジェノタイプ別)及びウイルス量(アンプリコア法)別の投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)は、下記のとおりであった。

	HCV RNA陰性化率	
	IFNβ/本剤併用群	IFNα-2b/本剤併用群
対象A	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
対象B	80.0% (20/25)	83.3% (10/12)

(2) 48週間投与での成績²⁵⁾

セログループ1 (ジェノタイプ1) で血中HCV RNA量が高値であり、うつ病の既往歴(インターフェロンアルファ製剤によるうつ病の既往歴を含む)のあるC型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのあるC型慢性肝炎患者(ハミルトンうつ病評価尺度17項目の総スコアが13以下)を対象として、IFNβ 1日6.0×10⁶IUを4週間連日投与後、1日6.0×10⁶IUを週3回44週間投与し、本剤1日400～1,000mgを48週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行った上で実施した。投与開始24週後、48週後の投与中止率はそれぞれ8.6% (5/58)、17.2% (10/58)であり、48週間投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)は22.4% (13/58)であった。

5. IFNα-2b併用での製造販売後調査

本剤とIFNα-2b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。本剤は主として1回200～400mgを1日2回24週間投与した(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ヵ月後のジェノタイプ及び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。

ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度(併用療法終了6ヵ月後)

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ			
	1a	1b	2a	2b
<10 ⁵ IU/mL	-	45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)
≥10 ⁵ IU/mL	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)

※6. C型代償性肝硬変患者における本剤とPEG-IFNα-2b併用(48週間投与)での成績

C型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とPEG-IFNα-2bの48週間併用投与によるオープンラベル試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、40.2% (41/102)であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度を以下に示した。

C型代償性肝硬変患者におけるジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度^{*1)}

	ウイルス血症改善度
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量 ^{*2)}	21.7% (15/69)
「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外	78.8% (26/33)
全体	40.2% (41/102)

*1: 本剤(400～1,000mg/日×48週間)+PEG-IFNα-2b(1.0μg/kg×週1回×48週間)

*2: 高ウイルス量:アンプリコア法:10⁶IU/mL以上

【薬効薬理】

リバビリンとIFNα-2b又はPEG-IFNα-2bとの併用により、抗ウイルス作用が増強した。リバビリンの詳細な作用機序は明らかでないが、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン三リン酸のRNAへの取込みを抑制する一方で、HCVのRNAに取り込まれることにより、抗HCV作用を示すと考えられる。

1. 抗HCV作用(HCV近縁ウイルスに対する抗ウイルス作用)^{26,27)}

HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して、リバビリンは抗ウイルス作用を示し、IFNα-2b又はPEG-IFNα-2bと併用することにより作用が増強した(*in vitro*)。

2. 抗ウイルス作用機序²⁶⁾

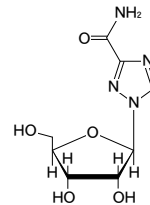
リバビリンは細胞内でリン酸化され、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン三リン酸のRNAへの取込みを抑制した(*in vitro*)。また、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるRNA生成過程でリバビリン三リン酸がRNAに取り込まれ、このことがウイルスのゲノムを不安定にすると考えられた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:リバビリン(JAN)、Ribavirin(JAN)

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

構造型:



分子式: C₈H₁₂N₄O₅

分子量: 244.20

性状: 白色の結晶性の粉末で、水、ギ酸又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくく、アセトニトリル、ジエチルエーテル又はヘキサンにはほとんど溶けない。

融点: 167-171℃

分配係数: (1-オクタノール-水系)

pH2: 3.76×10⁻³ pH8: 1.38×10⁻³

pH4: 3.85×10⁻³ pH10: 1.70×10⁻⁴

pH6: 3.44×10⁻³ pH12: 1.78×10⁻⁴

【承認条件】

インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合

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。

ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合

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

【包装】

レバトール®カプセル200mg: 140カプセル(PTP14カプセル×10)
28カプセル(PTP14カプセル×2)

【主要文献】

- 1) 深瀬 広幸 ほか: 臨床医薬 2002, 18, 521
- 2) 反復投与(社内資料)
- 3) 熊田 博光 ほか: 臨床医薬 2002, 18, 539
- 4) 食事の影響(社内資料)
- 5) バイオアベイラビリティ(社内資料)
- 6) 肝機能障害患者(社内資料)
- 7) 腎機能障害患者(社内資料)
- 8) 血漿蛋白結合率(社内資料)
- 9) 吸収・代謝・排泄(社内資料)
- 10) 分布・排泄(社内資料)
- 11) 胎盤通過性及び乳汁移行性(社内資料)
- 12) 代謝物: ラット(社内資料)
- 13) 代謝物: サル(社内資料)
- 14) 代謝と薬物相互作用(社内資料)
- 15) 胆汁中排泄(社内資料)
- 16) 肝薬物代謝酵素系への影響(社内資料)
- 17) Khakoo S, et al.: Br J Clin Pharmacol 1998, 46, 563
- 18) Glue P, et al.: Hepatology, 2000, 32, 647
- 19) 制酸剤の影響(社内資料)
- 20) 飯野 四郎 ほか: 肝胆膵 2004, 49 (6), 1099
- 21) 熊田 博光 ほか: 肝胆膵 2006, 52 (4), 645
- 22) 豊田 成司 ほか: 臨床医薬 2002, 18 (4), 539
- 23) 飯野 四郎 ほか: 臨床医薬 2002, 18 (4), 565
- 24) IFNβ併用24週間投与での成績(社内資料)
- 25) IFNβ併用48週間投与での成績(社内資料)
- 26) IFNα-2b及びリバビリンの抗ウイルス作用(社内資料)
- 27) 抗ウイルス作用を裏付ける試験(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北 1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

<受付時間> 9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12