

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 —

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

劇薬 処方せん医薬品<sup>注)</sup>

抗ウイルス剤

# レベトール<sup>®</sup> カプセル200mg

REBETOL<sup>®</sup> Capsules 200mg

リバビリンカプセル

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

### 【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巢・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。]

製造販売元 MSD株式会社

本解説は、2011年12月改訂（「ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」の効能追加承認による）の添付文書の記載に基づいて作成しています。



## はじめに

レベトール<sup>®</sup>カプセル（一般名：リバビリン）は、1972年に Witkowski らによって合成されたプリンヌクレオシドアナログ（誘導體）で、*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ています。本剤の C 型慢性肝炎に対する効果は、当初米国、欧州を中心に検討されましたが、本剤単独療法においては、ウイルス排除効果、肝の組織学的改善を含めた十分な効果が認められませんでした。その後、Schvarcz らによりインターフェロン アルファ製剤初回治療無効例又は再燃例の C 型慢性肝炎患者において、本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用療法が、ウイルス排除効果及び ALT（GPT）改善効果の持続性に優れていることが確認されました。これらの知見に基づき、1995年旧米国シェリング・プラウ社（現 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）は、C 型慢性肝炎に対して本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用での開発に着手しました。日本においては 1996 年に開発を開始し、イントロン<sup>®</sup>A 注射用（一般名：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え））との併用により 2001 年 11 月に初めて承認を取得しました。その後、2004 年 10 月にペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用（一般名：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「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎に対する承認を取得しました。さらに 2005 年 12 月に「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎への適用拡大に関する承認を、2011 年 12 月に C 型代償性肝硬変に対する効能追加・用量追加の承認をそれぞれ取得しました。その外にも、2009 年 10 月にフェロン<sup>®</sup>注射用（一般名：インターフェロン ベータ、東レ株式会社）との併用による C 型慢性肝炎に対する承認を取得しました。

本解説では、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）をはじめとするインターフェロン製剤との併用に際しての注意事項を各項目ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

## 目 次

はじめに	
効能・効果	3
用法・用量	3
警告	4
禁忌	6
効能・効果に関連する使用上の注意	10
用法・用量に関連する使用上の注意	12

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与	16
2. 重要な基本的注意	20
3. 相互作用	26
4. 副作用（インターフェロン $\alpha$ 製剤との併用）	28
(1) 重大な副作用	36
(2) その他の副作用	48
副作用（インターフェロン $\beta$ 製剤との併用）	52
(1) 重大な副作用	54
(2) その他の副作用	60
5. 高齢者への投与	62
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	64
7. 小児等への投与	66
8. 適用上の注意	68
9. その他の注意	70

## 【効能・効果】

1. 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
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

## 【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

## 【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）。

## <解説>

---

本剤は、動物での生殖発生毒性試験において、ラット、ウサギで催奇形性作用、ラットで胚・胎児致死作用及びマウスで精子数の減少、精巣・精子の形態異常が認められています。本剤の投与に際して、安全性を確保する上で守っていただきたい注意事項を【警告】の項に記載しました。

動物での生殖発生毒性試験において、次のような影響が認められています。

- 1.0mg/kg/日以上での投与で、ラット、ウサギに催奇形性作用<sup>1),2)</sup>
- 10mg/kg/日の投与で、ラットに胚・胎児致死作用<sup>1)</sup>
- 15mg/kg/日以上での投与で、雄マウスに精子数の減少及び形態の異常<sup>3)</sup>

本剤のヒト胎児への影響に関する報告はありませんが、動物実験での胎児毒性は、臨床投与量より低い用量でも認められているため、妊婦には本剤を投与しないこととしました。また、妊娠している可能性のある女性患者には、治療開始直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認してから投与を開始してください。

[文献]

- 1) Brooker, A. J., et al. : 社内資料
- 2) Brooker, A. J., et al. : 社内資料
- 3) Liu, R., et al. : 社内資料

## <解説>

---

本剤は、前述のように生殖発生毒性を有すること、また精液中への移行が否定できないことから、精液が子宮内に到達した場合には、胚・胎児が本剤に曝露される可能性があります。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は、本剤投与中及び投与終了後6ヵ月間<sup>注1)</sup>は信頼できる避妊法を用いて妊娠を避けるよう十分に指導してください。また、パートナーが妊娠している男性患者に投与する場合は、子宮内に精液が移行しないようコンドームを使用するよう指導してください。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回実施してください。

注1) : 本剤とインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 24週間併用投与後の血中薬物濃度推移を基にしたシミュレーションで、6ヵ月後には本剤がほぼ体内から消失していることが推定されています。したがって、投与終了後少なくとも6ヵ月間は避妊するよう注意喚起しています。

## 【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）

## <解説>

---

ラット、ウサギで催奇形性作用、ラットで胚・胎児致死作用、またラットにおいて乳汁中への移行が認められています<sup>4)</sup>。これらの結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人には本剤の投与を禁忌としました。

[5 ページ「【警告】の解説」、65 ページ「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の解説] もご参照ください。]

[文献]

4) Takariki, Y., et al. : 社内資料

## <解説>

---

過敏症に対する一般的な注意事項です。本剤の有効成分であるリバビリンは、合成プリンヌクレオシドアナログ（誘導體）です。本剤に含有されている成分又はアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビンなど他のヌクレオシドアナログに対して過敏症を起こしたことのある患者さんでは、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられますので、これらの患者さんには本剤を投与しないでください。

## <解説>

---

国内外で実施された臨床試験において、高頻度に貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少等）がみられています。ヘモグロビンが正常値から一定限度以下に下回ると酸素供給不足となり、心拍数増加等の代償作用が働くため心臓に負担がかかったり、末梢組織での低酸素症の原因になる可能性があります。したがって、コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者さんでは、貧血により心疾患が悪化するおそれがありますので投与しないでください。

## <解説>

---

本剤は、濃度依存性に赤血球内に移行し、リン酸化された形で赤血球内に蓄積することが報告されています<sup>5)</sup>。その結果、赤血球の性状及び機能に影響を及ぼし、網内系での除去（血管外溶血）が促進されることにより貧血を引き起こすと考えられています。異常ヘモグロビン症の患者さんでは、状態がさらに悪化するおそれがありますので投与しないでください。

[文献]

5) Ingravallo, P., et al. : 社内資料

## <解説>

---

本剤の主要な排泄経路は腎です。海外で実施された腎障害患者での薬物動態試験で、腎機能障害の重症度（クレアチニンクリアランス）に依存的な Cmax 及び AUC の上昇が認められています<sup>6)</sup>。慢性腎不全あるいはクレアチニンクリアランスが 50mL/分以下の患者さんでは、本剤のクリアランスの著しい低下により副作用が強くあらわれる（場合によっては予期せぬ重大な副作用があらわれる）おそれがありますので投与しないでください。

[文献]

6) Simpson, K., et al. : 社内資料

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（つづき）

- (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。]

## <解説>

---

うつ病、自殺企図等の重度精神神経症状については、併用されるインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）単独療法でもみられる副作用です。したがって、もともと重度の精神神経症状を有する患者さんやその既往歴のある患者さんでは、本剤の投与により症状が悪化又は再燃するおそれがありますので投与しないでください。

## <解説>

---

海外で実施された肝機能障害患者での薬物動態試験で、肝障害の重症度に依存した  $C_{max}$  の上昇が認められています<sup>7)</sup>。重度の肝機能障害のある患者さんでは、本剤の血中濃度が増大し重大な副作用があらわれるおそれがありますので投与しないでください。

[文献]

7) Schenker, S., et al. : 社内資料

## <解説>

---

自己免疫性肝炎の患者さんでは、本剤とインターフェロン アルファ製剤の併用により自己免疫性肝炎が悪化するおそれがありますので投与しないでください。

## <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 $10^5$  IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq./mL以上であることを確認すること。

## <解説>

---

本剤は、C型慢性肝炎に対して、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 ベータとの併用において有効性、安全性が確認されています。また、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）との併用においてのみ有効性、安全性が確認されています。

上記以外のインターフェロン製剤と併用した場合の有効性、安全性は、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変のいずれにおいても確認されていません。

また、本剤の単独療法はいずれの疾患に対しても無効です。

## <解説>

---

本剤とインターフェロン製剤との併用によるC型慢性肝炎又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変の治療に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認してください。治療開始前には、肝生検あるいは肝予備能（血清アルブミン、コリンエステラーゼ、ヘパプラスチンテスト等）、血小板数等によりC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変であることを確認してください。

また、本剤とインターフェロン製剤を、C型慢性肝炎のうち、セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））で、血中HCV RNA量が高値の患者さんに併用する場合には、血中HCV RNA量がRT-PCR法で $10^5$  IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq./mL以上であることを確認してください。

## <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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	70,000/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL以上

## <解説>

---

C型慢性肝炎に対して本剤と併用されるインターフェロン製剤の用法・用量について、各製剤ごとに項目を設定して記載しています。

## <解説>

---

C型代償性肝硬変に対して本剤と併用されるペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用法・用量について記載しています。

## <解説>

---

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変における臨床効果の具体的指標として、HCV RNA、ALTを記載しています。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合、「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」の患者に対する本剤の通常の投与期間は48週間です。治療効果を得るためには、十分な期間投与を行うことが重要です。＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に記載している用量変更（減量・中止）基準に従って、できる限り48週間の投与を実施するようにしてください。それ以外の患者に対する通常の投与期間は24週間ですが、用量変更（減量・中止）基準は同じです。

また、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合においても、本剤の通常の投与期間は48週間です。

なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合には、投与の中止を考慮してください。

## <解説>

---

本剤とインターフェロン製剤との併用療法を開始するにあたって、患者さんの血液検査を行い、血球系臨床検査値（白血球数、好中球数、血小板数）及びヘモグロビン濃度が一定以上であることを確認することが望ましいため、確認すべき臨床検査値を表形式で記載しました。C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合と、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合とで、それぞれ検査項目、数値が異なりますので表を分けて記載しています。

また、C型慢性肝炎に対する本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）に他の抗HCV剤を加えた三剤併用療法に際しては、該当する抗HCV剤の添付文書＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項に、投与開始前に確認していただきたい血球系等の臨床検査値が記載されていますので、当該抗HCV剤の添付文書を必ずご確認ください。

## <用法・用量に関連する使用上の注意> (つづき)

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 <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm <sup>3</sup> 未満		中止
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm <sup>3</sup> 未満		中止
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満 (インターフェロン ベータは50,000/mm <sup>3</sup> 未満)	変更なし	半量に減量
	50,000/mm <sup>3</sup> 未満 (インターフェロン ベータは25,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm <sup>3</sup> 未満		中止
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm <sup>3</sup> 未満		中止
ヘモグロビン濃度 <sup>注)</sup> (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 <sup>注)</sup> (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)

## <解説>

C型慢性肝炎に対する本剤とインターフェロン製剤（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）との二剤併用療法における、ヘモグロビン濃度及び血球系臨床検査値の低下に関する用量変更（減量・中止）基準を表形式にまとめて記載しています。

C型慢性肝炎においては、本剤に併用されるインターフェロン製剤によって、用量変更の基準値が異なります。また、ヘモグロビン濃度については用量変更（減量・中止）基準に加えて、低下の程度やその持続時間を考慮する必要がありますので、併せてご確認ください。

また、C型慢性肝炎に対する本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）に他の抗HCV剤を加えた三剤併用療法に際しては、該当する抗HCV剤を含めた用量変更（減量・中止）基準が当該抗HCV剤の添付文書〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に記載されていますので、当該抗HCV剤の添付文書を必ずご確認ください。

C型代償性肝硬変に対する本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との二剤併用療法におけるヘモグロビン濃度及び血球系臨床検査値の低下に関する用量変更（減量・中止）基準はC型慢性肝炎とは異なるため、別表にまとめて記載しています。C型慢性肝炎患者の場合と比べて血小板数の用量変更（減量・中止）基準が低目に設定されています。これは、C型代償性肝硬変患者では病態の進展とともに投与開始前の臨床検査値が低値にシフトしていたために臨床試験において取られた措置を反映しています。また、「用法・用量」にも記載していますとおり、ヘモグロビン濃度については、投与開始前のヘモグロビン濃度によって本剤の投与量が予め減量されており減量基準が異なりますので、併せてご確認ください。

なお、国内外で実施された本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用療法とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）単独療法との比較試験では、併用療法において高頻度にヘモグロビン濃度の低下がみられましたが、減量又は中止の処置により軽快若しくは回復しています<sup>8)</sup>。

### [文献]

8) 豊田 成司 他：社内資料



## <解説>

---

国内臨床試験結果より、減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている患者を慎重投与の対象として設定しています。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 ベータを併用する場合で患者群が異なりますので、併用薬ごとの対象患者に注意してください。

## <解説>

---

本剤とインターフェロン製剤の併用療法では、貧血（主に溶血性貧血）が高頻度に発現します。心疾患又はその既往歴のある患者さんでは、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性がありますので慎重に投与してください。

[7 ページ「【禁忌】の解説」もご参照ください。]

## <解説>

---

本剤の副作用として発現した溶血に伴い、赤血球細胞に含まれる核酸の代謝産物として尿酸が産生されるため、血中尿酸値が上昇することが報告されています。痛風又はその既往歴のある患者さんでは、症状が悪化又は再燃する可能性がありますので慎重に投与してください。

## <解説>

---

アレルギー素因のある患者さんでは、本剤とインターフェロン製剤の併用療法により過敏反応（ショック、アナフィラキシー様症状等）が発現する可能性がありますので、問診を行い慎重に投与してください。

## <解説>

---

高度の白血球減少や血小板減少のある患者さんでは、本剤とインターフェロン製剤の併用療法により白血球減少、血小板減少がさらに悪化することも考えられ、感染症又は出血傾向などの副作用が発現するおそれがあります。このような患者さんでは、白血球数、血小板数をモニタリングしながら慎重に投与してください。

[14 ページ「<用法・用量に関連する使用上の注意>の解説」もご参照ください。]

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（つづき）

- (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）

## <解説>

---

国内臨床試験で、不眠、不安、抑うつ、神経過敏、意識障害などの中枢・精神神経障害の報告例があります。これらの症状を有する患者さん又はその既往歴のある患者さんでは、本剤の投与により症状が悪化又は再燃するおそれがありますので慎重に投与してください。

## <解説>

---

自己免疫疾患の患者さん又はその素因のある患者さんでは、本剤とインターフェロン製剤の併用療法により自己免疫疾患が悪化又は顕性化するおそれがありますので慎重に投与してください。本剤と併用されるインターフェロン製剤は、免疫系に対してさまざまな影響を及ぼすことが知られています。したがって、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、甲状腺機能異常、I型糖尿病、クローン病等）の患者さん又は何らかの自己抗体が陽性を示すなどその素因のある患者さんに投与する場合には、症状の増悪や新たな自己免疫疾患の発現に注意する必要があります。

## <解説>

---

本剤の主要な排泄経路は腎です。海外で実施された腎障害患者での薬物動態試験で、腎機能障害の重症度（クレアチニンクリアランス）に依存的な Cmax 及び AUC の上昇が認められています。副作用が強くあらわれることがありますので、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者さんには慎重に投与してください。なお、慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが 50mL/分以下の患者さんでは、重大な副作用が発現する危険性がさらに高くなることが予想されますので本剤は投与しないでください。  
[7 ページ「【禁忌】の解説」もご参照ください。]

## <解説>

---

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）の併用療法において、脳出血等の脳血管障害の副作用が報告されているため、脳血管障害の危険因子である高血圧症を合併している患者さんでは、併用療法により脳血管障害が発現する可能性がありますので、慎重に投与してください。

## <解説>

---

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）の併用療法において、糖尿病の副作用が報告されているため、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者さんや耐糖能障害のある患者さんでは、併用療法により糖尿病が悪化又は発症するおそれがあります。尿糖陽性、耐糖能異常などの糖尿病の素因について、投与開始前の問診、検査を適切に行い、糖尿病の悪化又は発症に注意しながら慎重に投与してください。

## <解説>

---

インターフェロン製剤において、高齢者（65歳以上）では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度が高い傾向が認められていますので、患者さん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ってください。  
[62 ページの「高齢者への投与」の項もご参照ください。]

## 【使用上の注意】

### 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 ヶ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）。

## <解説>

---

本剤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 ベータとの併用療法において承認を取得しています。本剤の添付文書では、主に併用療法の際の注意事項を記載していますが、併用薬の添付文書に記載のある注意事項も遵守していただく必要があります。したがって、併用療法に際しては、本剤の添付文書とともに、併用薬であるインターフェロン 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 ベータの添付文書の使用上の注意事項も必ず確認してください。

また、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との3剤併用で使用される新たなC型慢性肝炎治療薬として、抗ウイルス剤のテラプレビル（製品名：テラビック<sup>®</sup>錠、田辺三菱製薬）が2011年9月に承認されましたので、他の抗ウイルス剤（抗HCV剤）を併用する際の注意も記載しました。抗HCV剤を加えた三剤併用療法の実施にあたっては、該当する抗HCV剤の添付文書に記載されている安全性情報（【使用上の注意】等）を必ずご確認くださいませようお願いいたします。

## <解説>

---

海外で行われた本剤単独によるC型慢性肝炎に対する臨床試験では、ALT（GPT）の正常化はプラセボに比し有意に優れていたものの、血清HCV RNAの消失、肝の組織学的改善はみられませんでした。国内で実施された臨床試験は、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 ベータとの併用であり、インターフェロン製剤との併用療法において有効性、安全性が確認されています。

また、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）と併用においてのみ、その有効性、安全性が確認されています。

## <解説>

---

C型代償性肝硬変患者に対する本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用療法は、血中のHCV RNA持続陰性化によるウイルス血症の改善を目的としたもので、肝硬変自体の組織・機能障害を直接的に治癒することは期待されていません。そのため、たとえ本併用療法でウイルス学的効果が得られた場合でも、肝硬変に対する適切な対症療法は一貫して継続する必要があることから設定しました。

## <解説>

---

本剤は、動物実験において催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められています。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よう指導してください。また、治療にあたっては、投与直前の妊娠検査の結果が陰性であることを確認してから開始してください。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回実施してください。

[5 ページ「【警告】の解説」、7 ページ「【禁忌】の解説」もご参照ください。]

## 2. 重要な基本的注意（つづき）

- (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 ヶ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 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）

## <解説>

---

本剤は、動物実験において催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められており、また精液を介して胚・胎児が本剤に曝露される可能性は否定されていません。したがって、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を十分理解させ、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してください。

[5 ページ「【警告】の解説」もご参照ください。]

## <解説>

---

本剤の副作用として貧血が高頻度に見られるため、投与に際しては、血中ヘモグロビン値を定期的にモニタリングし、<用法・用量に関連する使用上の注意>に記載の用量変更(減量・中止)基準に従って本剤及び併用するインターフェロン 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 ベータの投与量を減量又は中止してください。

また、白血球数、好中球数、血小板数についても定期的なモニタリングが必要ですが、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 ベータを併用する場合で検査頻度が異なりますので、併用薬ごとの検査頻度に注意してください。

C型代償性肝硬変患者においては、C型慢性肝炎患者と比較して肝組織における病態の進展とともに、ヘモグロビン濃度、好中球数又は血小板数等の主として血球系検査値にさらに高頻度の低下が懸念されることから、特にその旨注意喚起しています。

[15 ページ「<用法・用量に関連する使用上の注意>の解説」もご参照ください。]

併せて、国内臨床試験において、甲状腺機能異常も認められたため、甲状腺機能検査を12週ごとに実施していただくようお願いいたします。

## <解説>

---

本剤とインターフェロン製剤を併用する場合、貧血に関連した副作用(めまい等)が発現する可能性があることを患者さんに十分ご説明いただくようお願いいたします。

## <解説>

---

本剤とインターフェロン製剤を併用する場合、高血圧症及び糖尿病の患者で脳血管障害が生じたことが報告されていますので、両疾患を合併する患者ではさらに脳血管障害を引き起こす可能性が高まると考えられます。これらのリスクについて、患者さんに十分ご説明いただくようお願いいたします。

[19 ページ「「慎重投与」の解説」、41 ページ「「重大な副作用」の解説」もご参照ください。]

## 2. 重要な基本的注意（つづき）

- (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。

## <解説>

---

インターフェロン製剤の併用投与時に、抑うつ、自殺企図のほか、攻撃的行動、躁状態等から他害行為にいたる症例が報告されていることから、他者への暴力などの他害行為に繋がる攻撃的行動や躁状態に関する注意を記載しました。

抑うつ、自殺企図のほか、躁状態、攻撃的行動があらわれる可能性や、それらの前駆症状と考えられる精神神経症状について記載しています。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状があらわれた場合には、投与の可否について慎重に検討する必要があります。精神神経症状は投与を終了した後にあらわれる場合もありますので、投与終了後も患者の状態には十分注意してください。

## <解説>

---

抑うつ、自殺企図をはじめ、関連する精神神経症状の発現する可能性について、患者さんやその家族に説明し、十分理解していただいでください。これらの症状がみられたときには直ちに連絡するように、ご指導いただきますようお願いいたします。

## 【使用上の注意】

### 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、本剤は乳酸性アシドーシス、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、膵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ア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。

## <解説>

### ヌクレオシドアナログ（ジダノシン、硫酸アバカビル等）

海外で、HIV 及び HCV 重複感染のためヌクレオシドアナログを服用している患者さんにおいて、本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）あるいはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用療法で乳酸アシドーシス、肝不全の発現が報告<sup>10,11)</sup>されていること、本剤とヌクレオシドアナログとの併用により、プリンヌクレオシドのリン酸化が促進され、ミトコンドリア毒性が発現することが認められていることから記載しています。特にジダノシンでは膵炎の発現も報告されていることや、ときに致死的な転帰を辿る症例も報告されていることから注意喚起しています。なお、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験の結果、リバビリン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おり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害実験の結果、CYP 3A4、CYP 2D6、CYP 1A2、CYP 2E1、CYP 2C9/10 の各 P450 分子種についてリバビリンによる阻害作用は認められていません。また、ラットにリバビリンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、120mg/kg までの投与量で肝薬物代謝酵素系への誘導作用は認められませんでした。

[文献]

10) Balzarini, J., et al. : J. Biol. Chemistry, 266 (32), 21509 (1991)

11) Lafeuillade, A., et al. : Lancet, 357, 280 (2001)

### ジドブジン

本剤は *in vitro* 試験においてジドブジンの細胞内におけるリン酸化を阻害し、ジドブジンの効果を減弱するとの報告があるため記載しました。本剤と併用する場合にはご注意ください。

### アザチオプリン

リバビリンが有するイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) 阻害作用が、アザチオプリンの代謝を阻害し、骨髓抑制と関連すると考えられているメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) の蓄積を引き起こす可能性があることが報告されています<sup>12)</sup>。

このため、リバビリンをアザチオプリンと併用した場合に、骨髓機能抑制を誘発し、重篤な血球減少を引き起こす可能性が否定できないことから記載しています。リバビリン併用療法時にアザチオプリンを併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者さんの状態を十分に観察していただくようお願いいたします。

[文献]

12) Peyrin-Biroulet, L., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 28, 984 (2008)

脚注には、それぞれのインターフェロン製剤で相互作用が報告されている薬剤を記載しています。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用注意薬剤としてトルブタミド、デキストロメトルファンが追加されたため、本剤にも設定しました。また、本剤との相互作用の可能性のある薬剤に変更はありませんが、本剤と併用するインターフェロン製剤で相互作用の報告がある薬剤についても十分に注意して併用投与を行ってください。詳細はそれぞれのインターフェロン製剤の添付文書でご確認ください。

## 【使用上の注意】

### 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）1.0 $\mu$ g/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）

## <解説>

上段には、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）の併用による C 型慢性肝炎患者を対象（安全性評価対象：917 例）とした国内臨床試験成績を統合して集計した結果を記載しています。

中段には、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用による C 型代償性肝硬変患者を対象（安全性評価対象：102 例）とした国内臨床試験成績の集計結果を記載しています。

下段には、本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用による C 型慢性肝炎患者を対象（安全性評価対象：3,310 例）とした製造販売後調査の集計結果を記載しています。

C 型代償性肝硬変を対象に実施された国内臨床試験において、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（1.0 $\mu$ g/kg で投与開始）が併用投与され、安全性が評価された全症例 102 例中全例（100%）で副作用が認められました。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は、発熱（93.1%（95/102））、倦怠感（88.2%（90/102））、頭痛（80.4%（82/102））、白血球数減少（91.2%（93/102））、ヘモグロビン減少（89.2%（91/102））、リンパ球数減少（87.3%（89/102））、好中球減少（85.3%（87/102））、赤血球数減少（84.3%（86/102））、ヘマトクリット減少（80.4%（82/102））、血小板数減少（63.7%（65/102））等でした。

本解説は C 型代償性肝硬変に対する効能追加・用量追加にあたり作成しておりますので、C 型代償性肝硬変を対象に実施された国内臨床試験の副作用別発現頻度一覧について、その詳細を表 1 に示しています。ここでは、広範に安全性情報を集約するためにペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の C 型代償性肝硬変に対する承認用量である 1.0 $\mu$ g/kg で投与開始された試験結果と、別途実施された C 型代償性肝硬変患者に 1.5 $\mu$ g/kg で投与開始された試験結果もあわせて記載しました。また、「重大な副作用」、「その他の副作用」の記載事項についても、上記の C 型代償性肝硬変患者における安全性情報と C 型慢性肝炎患者における安全性情報とを統合した結果を反映しております。

表 1. C 型代償性肝硬変を対象に実施された国内臨床試験の副作用別発現頻度一覧

	本剤＋ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤＋ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
発現した被験者数	102	100.0	33	100.0	135	100.0
感染症および寄生虫症	31	30.4	9	27.3	40	29.6
急性副鼻腔炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
膀胱炎	3	2.9	1	3.0	4	3.0
胃腸炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
単純ヘルペス	1	1.0	0	0.0	1	0.7
帯状疱疹	0	0.0	1	3.0	1	0.7
麦粒腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
鼻咽頭炎	12	11.8	6	18.2	18	13.3
爪真菌症	3	2.9	1	3.0	4	3.0
中耳炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
扁桃周囲膿瘍	1	1.0	0	0.0	1	0.7
咽頭炎	3	2.9	1	3.0	4	3.0
肺炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7

<解説> (つづき)

	本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
偽膜性大腸炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
鼻炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
副鼻腔炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
足部白癬	2	2.0	1	3.0	3	2.2
扁桃炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
副鼻腔気管支炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
感染性滑液包炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
化膿	0	0.0	1	3.0	1	0.7
口腔ヘルペス	2	2.0	0	0.0	2	1.5
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3	2.9	0	0.0	3	2.2
血管腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
肝の悪性新生物	1	1.0	0	0.0	1	0.7
リンパ腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血液およびリンパ系障害	4	3.9	4	12.1	8	5.9
貧血	3	2.9	1	3.0	4	3.0
好中球減少症	0	0.0	1	3.0	1	0.7
脾腫	2	2.0	2	6.1	4	3.0
内分泌障害	1	1.0	1	3.0	2	1.5
甲状腺機能低下症	0	0.0	1	3.0	1	0.7
慢性甲状腺炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
代謝および栄養障害	62	60.8	21	63.6	83	61.5
糖尿病	2	2.0	0	0.0	2	1.5
高尿酸血症	1	1.0	1	3.0	2	1.5
食欲減退	61	59.8	20	60.6	81	60.0
精神障害	48	47.1	17	51.5	65	48.1
不安	0	0.0	1	3.0	1	0.7
無感情	1	1.0	0	0.0	1	0.7
うつ病	1	1.0	1	3.0	2	1.5
気分変調性障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
不眠症	38	37.3	15	45.5	53	39.3
気分変化	8	7.8	0	0.08	5.9	
神経過敏	0	0.0	1	3.0	1	0.7
抑うつ症状	2	2.0	0	0.0	2	1.5
感情不安定	0	0.0	2	6.1	2	1.5
不安障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
精神障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
神経系障害	88	86.3	30	90.9	118	87.4
灼熱感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
脳梗塞	1	1.0	0	0.0	1	0.7
浮動性めまい	16	15.7	6	18.2	22	16.3
体位性めまい	8	7.8	2	6.1	10	7.4
味覚異常	13	12.7	5	15.2	18	13.3
顔面神経麻痺	1	1.0	0	0.0	1	0.7
頭痛	82	80.4	28	84.8	110	81.5
感覚鈍麻	4	3.9	0	0.0	4	3.0
片頭痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
錯感覚	1	1.0	0	0.0	1	0.7
パーキンソンニズム	0	0.0	1	3.0	1	0.7
嗅覚錯誤	0	0.0	1	3.0	1	0.7
傾眠	1	1.0	0	0.0	1	0.7
くも膜下出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
振戦	1	1.0	0	0.0	1	0.7
第6脳神経麻痺	1	1.0	0	0.0	1	0.7
睡眠の質低下	1	1.0	0	0.0	1	0.7

<解説> (つづき)

	本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
眼障害	29	28.4	9	27.3	38	28.1
眼の異常感	2	2.0	2	6.1	4	3.0
眼精疲労	2	2.0	1	3.0	3	2.2
霰粒腫	1	1.0	1	3.0	2	1.5
結膜出血	2	2.0	0	0.0	2	1.5
アレルギー性結膜炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
複視	1	1.0	0	0.0	1	0.7
眼乾燥	2	2.0	0	0.0	2	1.5
眼痛	3	2.9	0	0.0	3	2.2
黄斑変性	0	0.0	1	3.0	1	0.7
眼充血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
網膜滲出物	4	3.9	4	12.1	8	5.9
網膜出血	4	3.9	3	9.1	7	5.2
網膜症	5	4.9	1	3.0	6	4.4
閃輝暗点	1	1.0	0	0.0	1	0.7
霧視	2	2.0	0	0.0	2	1.5
硝子体浮遊物	0	0.0	2	6.1	2	1.5
結膜充血	1	1.0	1	3.0	2	1.5
眼そう痒症	6	5.9	0	0.0	6	4.4
耳および迷路障害	9	8.8	4	12.1	13	9.6
耳出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
耳痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
耳管開放	1	1.0	0	0.0	1	0.7
メニエール病	1	1.0	0	0.0	1	0.7
耳鳴	2	2.0	1	3.0	3	2.2
回転性めまい	1	1.0	1	3.0	2	1.5
耳不快感	0	0.0	1	3.0	1	0.7
耳そう痒症	2	2.0	0	0.0	2	1.5
突発難聴	0	0.0	1	3.0	1	0.7
心臓障害	7	6.9	3	9.1	10	7.4
不整脈	0	0.0	2	6.1	2	1.5
心房細動	1	1.0	0	0.0	1	0.7
冠動脈狭窄	1	1.0	0	0.0	1	0.7
動悸	6	5.9	1	3.0	7	5.2
上室性期外収縮	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血管障害	9	8.8	6	18.2	15	11.1
潮紅	1	1.0	1	3.0	2	1.5
高血圧	3	2.9	2	6.1	5	3.7
起立性低血圧	0	0.0	1	3.0	1	0.7
蒼白	0	0.0	1	3.0	1	0.7
末梢冷感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
ほてり	4	3.9	2	6.1	6	4.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	45.1	16	48.5	62	45.9
慢性閉塞性肺疾患	1	1.0	0	0.0	1	0.7
咳嗽	18	17.6	5	15.2	23	17.0
呼吸困難	10	9.8	4	12.1	14	10.4
労作性呼吸困難	1	1.0	2	6.1	3	2.2
鼻出血	12	11.8	6	18.2	18	13.3
過換気	0	0.0	1	3.0	1	0.7
間質性肺疾患	1	1.0	0	0.0	1	0.7
湿性咳嗽	2	2.0	2	6.1	4	3.0
鼻漏	1	1.0	2	6.1	3	2.2
くしゃみ	0	0.0	1	3.0	1	0.7
上気道の炎症	0	0.0	1	3.0	1	0.7
鼻部不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
口腔咽頭不快感	3	2.9	0	0.0	3	2.2
口腔咽頭痛	11	10.8	3	9.1	14	10.4

<解説> (つづき)

	本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	74	72.5	24	72.7	98	72.6
腹部不快感	15	14.7	4	12.1	19	14.1
腹部膨満	4	3.9	0	0.0	4	3.0
腹痛	8	7.8	2	6.1	10	7.4
下腹部痛	0	0.0	1	3.0	1	0.7
上腹部痛	5	4.9	7	21.2	12	8.9
口唇炎	5	4.9	1	3.0	6	4.4
結腸ポリープ	1	1.0	0	0.0	1	0.7
便秘	13	12.7	4	12.1	17	12.6
齲歯	1	1.0	0	0.0	1	0.7
下痢	16	15.7	5	15.2	21	15.6
口内乾燥	1	1.0	1	3.0	2	1.5
十二指腸炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
消化不良	3	2.9	2	6.1	5	3.7
嚥下障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
腸炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
おくび	1	1.0	0	0.0	1	0.7
胃ポリープ	2	2.0	1	3.0	3	2.2
胃炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
萎縮性胃炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
びらん性胃炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
胃腸障害	0	0.0	1	3.0	1	0.7
歯肉出血	2	2.0	0	0.0	2	1.5
歯肉腫脹	2	2.0	0	0.0	2	1.5
歯肉炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
舌炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
舌痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
痔核	1	1.0	0	0.0	1	0.7
裂孔ヘルニア	1	1.0	0	0.0	1	0.7
口腔内出血	0	0.0	1	3.0	1	0.7
悪心	35	34.3	12	36.4	47	34.8
歯周炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
逆流性食道炎	1	1.0	1	3.0	2	1.5
口内炎	25	24.5	6	18.2	31	23.0
舌変色	1	1.0	0	0.0	1	0.7
歯痛	0	0.0	1	3.0	1	0.7
嘔吐	10	9.8	4	12.1	14	10.4
口唇のひび割れ	3	2.9	0	0.0	3	2.2
門脈圧亢進性胃障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
心窩部不快感	2	2.0	0	0.0	2	1.5
食道静脈瘤	1	1.0	1	3.0	2	1.5
腸管機能障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
肝胆道系障害	6	5.9	1	3.0	7	5.2
胆石症	2	2.00	0.0	2	1.5	
脂肪肝	3	2.9	0	0.0	3	2.2
肝腫大	0	0.0	1	3.0	1	0.7
胆嚢ポリープ	2	2.0	0	0.0	2	1.5
皮膚および皮下組織障害	87	85.3	26	78.8	113	83.7
ざ瘡	1	1.0	0	0.0	1	0.7
脱毛症	47	46.1	14	42.4	61	45.2
冷汗	0	0.0	1	3.0	1	0.7
頭部批糠疹	1	1.0	0	0.0	1	0.7
皮膚炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
アトピー性皮膚炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
接触性皮膚炎	4	3.9	3	9.1	7	5.2
皮膚乾燥	8	7.8	1	3.0	9	6.7
発汗障害	0	0.0	1	3.0	1	0.7

<解説> (つづき)

	本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
湿疹	10	9.8	1	3.0	11	8.1
皮脂欠乏性湿疹	1	1.0	3	9.1	4	3.0
貨幣状湿疹	1	1.0	0	0.0	1	0.7
紅斑	11	10.8	5	15.2	16	11.9
寝汗	1	1.0	0	0.0	1	0.7
脂肪織炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
点状出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
そう痒症	31	30.4	11	33.3	42	31.1
紫斑	1	1.0	0	0.0	1	0.7
発疹	40	39.2	10	30.3	50	37.0
紅斑性皮疹	0	0.0	1	3.0	1	0.7
全身性皮疹	2	2.0	4	12.1	6	4.4
斑状皮疹	0	0.0	1	3.0	1	0.7
丘疹	1	1.0	1	3.0	2	1.5
酒さ	0	0.0	1	3.0	1	0.7
脂漏性皮膚炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
蕁麻疹	2	2.0	0	0.0	2	1.5
乾皮症	1	1.0	0	0.0	1	0.7
爪破損	1	1.0	0	0.0	1	0.7
全身性そう痒症	9	8.8	3	9.1	12	8.9
さじ状爪	0	0.0	1	3.0	1	0.7
爪軟化症	2	2.0	0	0.0	2	1.5
筋骨格系および結合組織障害	82	80.4	27	81.8	109	80.7
関節痛	54	52.9	19	57.6	73	54.1
背部痛	23	22.5	9	27.3	32	23.7
側腹部痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
筋痙縮	7	6.9	1	3.0	8	5.9
筋力低下	0	0.0	1	3.0	1	0.7
筋骨格痛	2	2.0	0	0.0	2	1.5
筋肉痛	54	52.9	19	57.6	73	54.1
肋間筋肉痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
頸部痛	2	2.0	0	0.0	2	1.5
四肢痛	0	0.0	1	3.0	1	0.7
重感	1	1.00	0.0	1	0.7	
変形性脊椎症	1	1.0	0	0.0	1	0.7
筋骨格硬直	7	6.9	3	9.1	10	7.4
筋骨格不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
四肢不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
腎および尿路障害	5	4.9	3	9.1	8	5.9
排尿困難	1	1.0	0	0.0	1	0.7
腎結石症	1	1.0	1	3.0	2	1.5
頻尿	2	2.0	2	6.1	4	3.0
腎嚢胞	1	1.0	0	0.0	1	0.7
生殖系および乳房障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
萎縮性外陰腺炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
全身障害および投与局所様態	102	100.0	33	100.0	135	100.0
胸部不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
胸痛	3	2.9	0	0.0	3	2.2
悪寒	6	5.9	5	15.2	11	8.1
不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
疲労	3	2.9	0	0.0	3	2.2
異常感	2	2.0	0	0.0	2	1.5
冷感	4	3.9	0	0.0	4	3.0
熱感	4	3.9	0	0.0	4	3.0
注射部位紅斑	43	42.2	12	36.4	55	40.7
注射部位血腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
注射部位出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7

<解説> (つづき)

	本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
注射部位硬結	0	0.0	1	3.0	1	0.7
注射部位疼痛	1	1.0	2	6.1	3	2.2
注射部位そう痒感	27	26.5	9	27.3	36	26.7
注射部位発疹	10	9.8	3	9.1	13	9.6
注射部位潰瘍	0	0.0	1	3.0	1	0.7
注射部位小水疱	1	1.0	0	0.0	1	0.7
注射部位熱感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
易刺激性	1	1.0	1	3.0	2	1.5
倦怠感	90	88.2	27	81.8	117	86.7
腫瘍	1	1.0	0	0.0	1	0.7
浮腫	2	2.0	1	3.0	3	2.2
末梢性浮腫	6	5.9	2	6.1	8	5.9
疼痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
発熱	95	93.1	31	93.9	126	93.3
口渇	9	8.8	4	12.1	13	9.6
注射部位変色	1	1.0	1	3.0	2	1.5
注射部位腫脹	2	2.0	0	0.0	2	1.5
注射部位湿疹	1	1.0	0	0.0	1	0.7
臨床検査	102	100.0	33	100.0	135	100.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22	21.6	11	33.3	33	24.4
$\alpha$ 1 フェトプロテイン異常	0	0.0	1	3.0	1	0.7
$\alpha$ 1 フェトプロテイン増加	3	2.9	0	0.0	3	2.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	24.5	12	36.4	37	27.4
好塩基球数増加	13	12.7	9	27.3	22	16.3
抱合ビリルビン増加	7	6.9	20	60.6	27	20.0
血中アルブミン減少	6	5.9	5	15.2	11	8.1
血中アミラーゼ減少	0	0.0	1	3.0	1	0.7
血中アミラーゼ増加	29	28.4	8	24.2	37	27.4
血中ビリルビン増加	18	17.615	45.5	33	24.4	
血中非抱合ビリルビン増加	30	29.4	10	30.3	40	29.6
血中カルシウム減少	2	2.0	2	6.1	4	3.0
血中クロール増加	9	8.8	3	9.1	12	8.9
血中コレステロール減少	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血中クレアチニン増加	0	0.0	1	3.0	1	0.7
血中乳酸脱水素酵素増加	5	4.9	1	3.0	6	4.4
血中カリウム減少	12	11.8	4	12.1	16	11.9
血中カリウム増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
血圧上昇	8	7.8	8	24.2	16	11.9
血中ナトリウム増加	0	0.0	1	3.0	1	0.7
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9	8.8	3	9.1	12	8.9
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18	17.6	7	21.2	25	18.5
血中トリグリセリド増加	24	23.5	7	21.2	31	23.0
血中尿素増加	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血中尿酸増加	15	14.7	5	15.2	20	14.8
C-反応性蛋白増加	4	3.9	4	12.1	8	5.9
好酸球数増加	16	15.7	9	27.3	25	18.5
$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	23	22.5	11	33.3	34	25.2
グリコヘモグロビン減少	8	7.8	0	0.0	8	5.9
ヘマトクリット減少	82	80.4	26	78.8	108	80.0
ヘモグロビン減少	91	89.2	26	78.8	117	86.7
臨床検査異常	0	0.0	22	66.7	22	16.3
リパーゼ増加	27	26.5	6	18.2	33	24.4
リンパ球数減少	89	87.3	31	93.9	120	88.9
リンパ球数増加	32	31.4	9	27.3	41	30.4
単球数増加	1	1.0	5	15.2	6	4.4
好中球数減少	87	85.3	30	90.9	117	86.7
好中球数増加	6	5.9	5	15.2	11	8.1

<解説> (つづき)

	本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.0 $\mu$ g/kg 群 (N=102)		本剤+ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 群 (N=33)		合計 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
血小板数減少	65	63.7	25	75.8	90	66.7
総蛋白減少	2	2.0	0	0.0	2	1.5
赤血球数減少	86	84.3	27	81.8	113	83.7
網状赤血球数減少	6	5.9	0	0.0	6	4.4
網状赤血球数増加	8	7.8	0	0.0	8	5.9
体重減少	36	35.3	6	18.2	42	31.1
体重増加	1	1.0	0	0.0	1	0.7
白血球数減少	93	91.2	31	93.9	124	91.9
血中リン減少	22	21.6	3	9.1	25	18.5
血中リン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
遊離トリヨードチロニン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
遊離トリヨードチロニン減少	9	8.8	0	0.0	9	6.7
遊離サイロキシシン減少	8	7.8	5	15.2	13	9.6
遊離サイロキシシン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
ビタミンK 欠乏時産生蛋白II 上昇	7	6.9	0	0.0	7	5.2
ヒアルロン酸増加	49	48.0	29	87.9	78	57.8
血中アルカリホスファターゼ増加	5	4.9	3	9.1	8	5.9
網状赤血球百分率増加	56	54.9	18	54.5	74	54.8
網状赤血球百分率減少	13	12.7	7	21.2	20	14.8
リンパ球形態異常	1	1.0	0	0.0	1	0.7
握力低下	1	1.0	0	0.0	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	0	0.0	1	0.7
挫傷	1	1.0	0	0.0	1	0.7

PEG-IFN  $\alpha$  -2b : ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

○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

#### (1) 重大な副作用

- 1) 貧血<sup>注1)</sup>（赤血球減少（250 万/mm<sup>3</sup> 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。

注1) 貧血は主に溶血性貧血

- 2) 無顆粒球症（0.1～1%未満）、白血球減少（2,000/mm<sup>3</sup> 未満）、顆粒球減少（1,000/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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。

## <解説>

---

### 貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少）

国内外において、高度の赤血球減少、ヘモグロビン減少を含む貧血が報告されており、海外では死亡に至った貧血の発現例も報告されています。このため、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てください。

特にヘモグロビン濃度については、投与前及び投与開始8週目までは毎週、その後は4週間に1度の頻度で検査を行い、投与中にヘモグロビン濃度の低下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>の記載を参考にして、本剤、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）の用量を変更してください。また、心疾患又はその既往歴のある患者さんでは、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性がありますので慎重に投与してください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

なお、薬剤性貧血については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」 [http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)

## <解説>

---

### 無顆粒球症、白血球減少、顆粒球減少

国内外において、無顆粒球症、高度の白血球減少、顆粒球減少が報告されています。このため、投与前及び投与開始8週目までは毎週、その後は4週間に1度の頻度で血液検査を行い、異常の程度が著しい場合には、<用法・用量に関連する使用上の注意>の記載を参考にして、本剤、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）の減量、中止等の適切な処置を行ってください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

なお、無顆粒球症については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 血小板減少

国内外において、死亡例を含めて高度の血小板減少が報告されています。このため、投与前及び投与開始8週目までは毎週、その後は4週間に1度の頻度で血液検査を行い、異常の程度が著しい場合には、<用法・用量に関連する使用上の注意>の記載を参考にして、本剤、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）の減量、中止等の適切な処置を行ってください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

## 4. 副作用（つづき）

### ○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

#### (1) 重大な副作用

- 4) 再生不良性貧血（頻度不明）、汎血球減少（0.1～1%未満）：骨髄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。

## <解説>

---

### **再生不良性貧血、汎血球減少**

国内外において再生不良性貧血、汎血球減少が報告されており、死亡に至った汎血球減少の発現例も報告されています。このため、投与前及び投与開始8週目までは毎週、その後は4週間に1度の頻度で血液検査を行い、異常の程度が著しい場合には、<用法・用量に関連する使用上の注意>の記載を参考にして、本剤、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）の減量、中止等の適切な処置を行ってください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

なお、再生不良性貧血については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### **抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**

国内外において、抑うつあるいはうつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動が死亡例を含めて報告されています。このため、投与の際には患者さんの精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥感、情緒不安定、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してください。また、これらの症状を早期に発見するためには、患者さん本人だけではなくご家族の協力も欠かせませんので、本剤併用療法時の精神神経症状発現の可能性について、ご家族の方にも十分ご説明いただき、不眠、不安、気分の落ち込み等があらわれた場合には直ちに医師に連絡するよう指導してください。併せて、中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者さんでは、症状が悪化又は再燃することがありますので、慎重に投与してください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

なお、薬剤惹起性うつ病については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### **意識障害、幻覚、失神、難聴、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、興奮**

国内外において、上記のような症状が報告されており、死亡に至った意識障害の発現例も報告されています。このため、投与の際には観察を十分に行い、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してください。また、症状の激しい場合や減量しても症状が消失しない場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## 4. 副作用（つづき）

### ○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

#### (1) 重大な副作用

- 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。

## <解説>

---

### 重篤な肝機能障害

国内外において、重篤な肝機能障害が報告されています。このため、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇等の肝機能障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、既に重篤な肝機能障害がある患者さんでは症状が悪化するおそれがありますので、慎重に投与してください。なお、薬物性肝障害については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### ショック

国内外において、ショックが報告されています。このため、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し、必要に応じて適切な処置を行ってください。ショックを含めた過敏症等の反応を予測するために、投与前には十分な問診を行い、本剤によるプリック試験や皮内反応試験を実施した後に投与を開始してください。また、アレルギー素因のある患者さんへの投与は慎重に行ってください。

## <解説>

---

### 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、小腸潰瘍

国内外において、死亡例を含めた消化管出血、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、小腸潰瘍の発現が報告されています。このため、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、適切な処置を行ってください。

なお、消化性潰瘍については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 呼吸困難、喀痰増加

国内外において、死亡例を含めた呼吸困難、喀痰増加の発現が報告されています。このため、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、適切な処置を行ってください。

## <解説>

---

### 脳出血

国内外において、死亡例を含む脳出血が報告されています。このため、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、適切な処置を行ってください。脳出血の危険因子として、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などが挙げられますので、このような危険因子のある患者さんに投与を行う場合には十分に注意してください。また、脳血管障害の既往歴のある患者さんでは、本剤の投与により脳血管障害が再発する可能性が高いと考えられますので、投与は行わないようにしてください。

併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## 4. 副作用（つづき）

### ○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

#### (1) 重大な副作用

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。

## <解説>

---

### 脳梗塞

国内外において、死亡例を含む脳梗塞が報告されています。このため、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、適切な処置を行ってください。また、脳血管障害の既往歴のある患者さんでは、本剤の投与により脳血管障害が再発する可能性が高いと考えられますので、投与は行わないようにしてください。併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 間質性肺炎、肺線維症、肺水腫

国内外において、間質性肺炎、肺線維症、肺水腫が死亡例も含めて報告されています。このため、投与の際には、患者さんの状態を注意深く観察し、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や、胸部 X 線、動脈血液ガス、肺拡散能力等の検査値異常が認めら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ってください。また、本剤と併用されるインターフェロン アルファ製剤と小柴胡湯が併用されている症例で間質性肺炎が多く報告されていますので、本併用療法と小柴胡湯の併用投与は行わないでください。なお、間質性肺炎、肺水腫については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 糖尿病

国内外において、インスリン依存型（IDDM）、インスリン非依存型（NIDDM）の糖尿病が報告されており、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至る症例も報告されています。このため、定期的な血糖値や尿糖等の検査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、適切な処置を行ってください。また、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者さんや耐糖能障害のある患者さんでは、糖尿病が悪化又は発症する可能性がありますので、慎重に投与してください。併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 急性腎不全等の重篤な腎障害

国内外において、死亡例を含む急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されています。このため、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。なお、急性腎不全については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## 4. 副作用（つづき）

### ○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

#### (1) 重大な副作用

- 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。

## <解説>

---

### 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症

国内外において、死亡例を含む心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症が報告されています。このため、投与にあたっては、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、心筋障害等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。特に、心疾患又はその既往歴のある患者さんでは、貧血により心疾患が悪化する可能性がありますので、<用法・用量に関連する使用上の注意>の記載を参考にして、本剤又はインターフェロン製剤の減量、中止等の適切な処置を行うなど、慎重に投与してください。また、高血圧、高脂血症、家族歴などについて確認し、このような因子のある患者さんにも慎重に投与してください。併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 不整脈

国内外において、死亡例を含めた不整脈の発現が報告されています。このため、観察を十分に行い、心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## <解説>

---

### 敗血症

国内外において、敗血症が報告されています。本併用療法により易感染性となり、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りますので、患者さん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、適切な処置を行ってください。また、高度の白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少のある患者さんでは、その症状が更に悪化して感染症をきたしやすくなる可能性がありますので、慎重に投与してください。

## <解説>

---

### 網膜症

国内外において、網膜症が報告されています。このため、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、適切な処置を行ってください。また、飛蚊視、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さんを指導してください。

## <解説>

---

### 自己免疫現象

国内外で、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）等の自己免疫疾患が死亡例を含めて報告されています。このため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、自己免疫現象によると思われるこれらの症状・徴候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、自己免疫疾患や甲状腺機能異常又はその既往のある患者さんやその素因、家族歴がある患者さんでは、症状が悪化又は顕性化する可能性がありますので、慎重に投与してください。

併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## 4. 副作用（つづき）

### ○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

#### (1) 重大な副作用

- 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。

## <解説>

---

### 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

国内外において、血小板減少、貧血、腎不全等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）が報告されています。定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）や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、適切な処置を行ってください。

なお、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 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）

国内外において、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）が報告されています。このため、重篤な皮膚障害が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

なお、中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 横紋筋融解症

国内外において、死亡例を含む横紋筋融解症が報告されています。このため、観察を十分に行い、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇等の症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

なお、横紋筋融解症については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

○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

#### (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、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、神經過敏、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、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多	好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、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、ALP 上昇、ウロビリヌ尿、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、〈腭炎 <sup>注2)</sup> 〉	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

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

○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

#### (2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈 〉内)	0.1~5%未満	0.1%未満
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、嘔声、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
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 <sup>注3)</sup> 、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、視力異常、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、高蛋白質血症、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、低蛋白質血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、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 <sub>1c</sub> 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、膀胱癌 <sup>注4)</sup> 、大腸癌 <sup>注4)</sup> 、悪性リンパ腫 <sup>注5)</sup>

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。

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

#### ○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

##### （2）その他の副作用

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、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。

## <解説>

---

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 アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験成績、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 型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用における C 型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査結果より設定しました。これらの臨床試験、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が算出できないことから、頻度不明としています。

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

#### ○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）

## <解説>

---

本剤とインターフェロン ベータとの併用療法では、承認時に国内臨床試験が終了していなかったため、承認後も製造販売後臨床試験として継続し、最終成績（48週間投与）の集計結果を記載しました。安全性評価対象症例の174例全例に副作用が認められていますので、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項の記載に十分注意して併用投与を行ってください。

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

#### ○インターフェロン ベータとの併用の場合

##### (1) 重大な副作用

- 1) 貧血<sup>注6)</sup>（赤血球減少（250万/mm<sup>3</sup>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。

注6) 貧血は主に溶血性貧血

- 2) 白血球減少（2,000/mm<sup>3</sup>未満）（5%以上）、顆粒球減少（1,000/mm<sup>3</sup>未満）（5%以上）、血小板減少（50,000/mm<sup>3</sup>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。

## <解説>

---

### 貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少）

国内において、赤血球減少、ヘモグロビン減少を含む貧血が報告されています。このため、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てください。

特にヘモグロビン濃度については、投与開始後1週間は2～3日に1回、以降投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度の頻度で検査を行い、投与中にヘモグロビン濃度の低下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＞の記載を参考にして、本剤又はインターフェロン ベータの用量を変更してください。

また、心疾患又はその既往歴のある患者さんでは、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性がありますので慎重に投与してください。

国内臨床試験（製造販売後臨床試験）で得られた結果に基づき、貧血は主に溶血性貧血である旨の注釈を記載しています。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

なお、薬剤性貧血については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 白血球減少、顆粒球減少、血小板減少

国内において、重篤な白血球減少、顆粒球減少、血小板減少が報告されています。このため、投与開始後1週間は2～3日に1回、以降投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度の頻度で検査を行い、異常の程度が著しい場合には、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の記載を参考にして、本剤又はインターフェロン ベータの減量、中止等の適切な処置を行ってください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 重篤な肝障害

国内において、重篤な肝障害が報告されています。このため、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇等の肝障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、既に重篤な肝障害がある患者さんでは症状が悪化するおそれがありますので、慎重に投与してください。

なお、薬物性肝障害については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### 自己免疫現象

国内で、甲状腺機能異常等の自己免疫疾患が報告されています。このため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、自己免疫現象によると思われるこれらの症状・徴候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、自己免疫疾患や甲状腺機能異常又はその既往のある患者さんやその素因、家族歴がある患者さんでは、症状が悪化又は顕性化する可能性がありますので、慎重に投与してください。

併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## 4. 副作用（つづき）

### ○インターフェロン ベータとの併用の場合

#### (1) 重大な副作用

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。

## <解説>

---

### 脳梗塞

国内において、脳梗塞が報告されています。このため、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、適切な処置を行ってください。また、脳血管障害の既往歴のある患者さんでは、本剤の投与により脳血管障害が再発する可能性が高いと考えられますので、投与は行わないようにしてください。

併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動

国内において、重篤な抑うつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動が報告されています。このため、投与の際には患者さんの精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥感、情緒不安定、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してください。また、これらの症状を早期に発見するためには、患者さん本人だけではなくご家族の協力も欠かせませんので、本剤併用療法時の精神神経症状発現の可能性について、ご家族の方にも十分ご説明いただき、不眠、不安、気分の落ち込み等があらわれた場合には直ちに医師に連絡するよう指導してください。併せて、中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者さんでは、症状が悪化又は再燃することがありますので、慎重に投与してください。

併せて「慎重投与」、「重要な基本的注意」の記載もご参照ください。

なお、薬剤惹起性うつ病については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。

## <解説>

---

### せん妄、幻覚

国内において、せん妄、幻覚が報告されています。このため、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してください。また、症状の激しい場合や減量しても症状が消失しない場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 間質性肺炎

国内において、間質性肺炎が報告されています。このため、投与の際には、患者さんの状態を注意深く観察し、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や、胸部 X 線、動脈血液ガス、肺拡散能力等の検査値異常が認めら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ってください。

なお、間質性肺炎については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されています。診断や症状について詳しく解説されていますので、併せてご利用ください。



## <解説>

---

### 心不全

国内において、心不全が報告されています。このため、投与にあたっては、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、心筋障害等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。特に、心疾患又はその既往歴のある患者さんでは、貧血により心疾患が悪化する可能性がありますので、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の記載を参考にして、本剤又はインターフェロン製剤の減量、中止等の適切な処置を行うなど、慎重に投与してください。また、高血圧、高脂血症、家族歴などについて確認し、このような因子のある患者さんにも慎重に投与してください。併せて「慎重投与」の記載もご参照ください。

## <解説>

---

### 溶血性尿毒症症候群（HUS）

国内において、溶血性尿毒症症候群（HUS）が報告されています。定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）や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、適切な処置を行ってください。

## <解説>

---

### ネフローゼ症候群

国内において、ネフローゼ症候群が報告されています。定期的に血液検査（血清総蛋白、血清アルブミン等）や尿検査（尿蛋白）、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、適切な処置を行ってください。

## 【使用上の注意】

### 4. 副作用（つづき）

#### ○インターフェロン ベータとの併用の場合

#### (2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱 <sup>注7)</sup> 、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	
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、網状赤血球数増加（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、Al-P 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	膵炎
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 <sup>注8)</sup>	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（CP125K）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。

## <解説>

---

本剤とインターフェロン ベータを併用した場合の国内臨床試験及び市販後報告においてみられた副作用を、器官分類し頻度別に記載しました。これらの副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行ってください。

本剤とインターフェロン ベータを併用した場合の発熱は98.3%と高頻度で認められていることから、解熱剤の投与等の処置を実施してください。眼底出血等の網膜の微小循環障害の主な初発症状は、飛蚊視、視力低下感等です。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行ってください。

## 【使用上の注意】

### 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。

## <解説>

---

国内臨床試験において、高齢者（65歳以上）では非高齢者（65歳未満）に比べて高齢者での減量、中止例や臨床検査値異常等の発現頻度が高い傾向が認められていますので、高齢者に投与を行う場合には患者さん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ってください。

## 【使用上の注意】

### 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）

## <解説>

---

本剤は、ラット、ウサギで催奇形性作用、ラットで胚・胎児致死作用が認められていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないでください。  
[5 ページ「【警告】の解説」、7 ページ「【禁忌】の解説」もご参照ください。]

## <解説>

---

ラットで、本剤の乳汁中への移行が認められていますので、授乳中の婦人には投与しないでください。やむを得ず授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を中止するよう十分説明をお願いします。  
[7 ページ「【禁忌】の解説」もご参照ください。]

## 【使用上の注意】

### 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。]

## <解説>

---

本剤については、国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験を実施していませんので、その安全性は確立していません。

## 【使用上の注意】

### 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。]

<解説>

---

PTP シートの誤飲防止対策を記載しています。

## 【使用上の注意】

### 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*<sup>+/-</sup>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。

## <解説>

---

マウスでの精子検査や精巣の病理組織学的検査で変化がみられたと報告されています。その原因は明らかではありませんが、15mg/kg/日以上での投与量で精子への影響がみられたことから、本剤の臨床投与量でも精子数の減少及び受胎能の低下を生じる可能性を考慮し設定しました。

## <解説>

---

ラットでの長期投与試験において、眼科学的検査及び病理組織学的検査で本剤投与群の網膜の変性・萎縮の頻度が、対照群に比べて投与24ヵ月目に増加したとの報告があることから設定しました。

## <解説>

---

実施された6種類の遺伝毒性試験、すなわち細菌を用いた復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラット優性致死試験の成績では陰性でしたが、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の成績では陽性でした。また、癌原性試験ではマウスに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*<sup>+/-</sup> 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成績があることから設定しました。



**MSD株式会社**

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12  
ホームページ <http://www.msd.co.jp>

製品情報お問い合わせ先

MSDカスタマーサポートセンター

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)