



承認番号	21300AMY00493000
販売開始	2001年12月

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗ウイルス剤

日本薬局方 リバビリンカプセル

レベトール® カプセル200mg

REBETOL® Capsules 200mg

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋
により使用すること



1. 警告

- 1.1 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女性には投与しないこと。[2.1、9.4.1、9.5参照]
- 1.2 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。[9.4.1、15.2.1参照]
- 1.3 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、投与中及び投与終了後6カ月はコンドームを使用するよう指導すること。[9.4.2参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

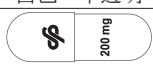
- 2.1 妊婦、妊娠している可能性のある女性又は授乳中の女性 [動物実験で催奇形性作用及び胎・胎児致死作用が報告されている。] [1.1、9.5、9.6参照]
- 2.2 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ (アシクロビル、ガンシクロビル、ピダラビン等) に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 コントロールの困難な心疾患 (心筋梗塞、心不全、不整脈等) のある患者 [貧血が原因で心疾患が悪化することがある。] [7.6、7.7、11.1.1、11.1.16、11.1.17、11.1.24、11.1.32、11.1.38、11.1.41参照]
- 2.4 異常ヘモグロビン症 (サラセミア、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。] [11.1.1、11.1.24、11.1.38、11.1.41参照]
- 2.5 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。] [9.2.1、16.6.1参照]
- 2.6 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神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。] [8.4、11.1.5、11.1.29参照]
- 2.7 重篤な肝機能障害患者 [9.3.1、16.6.2参照]
- 2.8 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。] [11.1.20、11.1.27参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レベトール® カプセル 200mg
有効成分	1カプセル中 日局 リバビリン 200mg
添加剤	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。

3.2 製剤の性状

販売名	レベトール® カプセル 200mg
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)

4. 効能又は効果

- 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
- 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
- ソホスブビルとの併用による次のいずれかの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
 - (1) セログループ2 (ジェノタイプ2) の患者
 - (2) 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患者
- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈併用薬剤共通〉

- 5.1 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。

〈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 ベータとの併用の場合〉

- 5.2 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1Meq./mL以上であることを確認すること。

- 5.3 ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) によるC型代償性肝硬変患者に対する治療は、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。

〈ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合〉

- 5.4 C型代償性肝硬変患者に対する治療は、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。

6. 用法及び用量

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。

〈インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合〉

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

〈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〉

6.1 C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者

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

6.2 投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL未満のC型代償性肝硬変の患者

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈併用薬剤共通〉

7.1 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単独療法は無効である。

7.2 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。

〈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 ベータとの併用の場合〉

7.3 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善には、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。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。

7.3.1 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。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。[17.1.1、17.1.5参照]

7.3.2 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。[17.1.2、17.1.4参照]

7.4 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。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。[17.1.3参照]

7.5 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。[8.2、10.2参照]

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

7.6 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。[2.3、8.2、9.1.3、10.2参照]

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

[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 ベータ併用時の用量調整]

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) 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

[ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時の用量調整]

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。[2.3、9.1.3参照]

〈ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合〉

7.7 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。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。[2.3、9.1.3、10.2参照]

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

[ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用時の用量調整]

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm ³ 未満	中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満	中止
	25,000/mm ³ 未満	中止(再開不可)
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
	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
	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

[ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用時の用量調整]

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm ³ 未満	中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満	中止
	25,000/mm ³ 未満	中止(再開不可)
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	投与開始1~4週時 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
	投与開始5週時以降 10g/dL未満	中止
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	投与開始1~4週時 11g/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→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
	投与開始5週時以降 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	中止

8. 重要な基本的注意

〈併用薬剤共通〉

8.1 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。[11.1.1、11.1.24、11.1.38、11.1.41参照]

〈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 ベータとの併用の場合〉

8.2 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 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。[7.5、7.6、11.1.1-11.1.4、11.1.7、11.1.15、11.1.21、11.1.24-11.1.26、11.1.33、11.1.34参照]

8.3 甲状腺機能異常があらわれることがあるので甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。[9.1.8、11.1.20、11.1.27参照]

8.4 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。[2.6、9.1.7、11.1.5、11.1.29参照]

8.5 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.7、11.1.26参照]

8.6 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、間質性肺炎、肺線維症、肺水腫が、インターフェロン ベータとの併用の場合には、間質性肺炎があらわれることがあるので、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。[11.1.13、11.1.31参照]

8.7 糖尿病が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。[9.1.10、11.1.14、11.1.35参照]

8.8 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、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。インターフェロン ベータとの併用の場合には、ネフローゼ症候群があらわ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うこと。[11.1.15、11.1.34参照]

8.9 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、狭心症、心筋症、心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.3、11.1.16参照]

8.10 網膜症があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。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。[11.1.19、11.1.37参照]

8.11 自己免疫現象によると思われる症状・徴候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うこと。[9.1.8、11.1.20、11.1.27参照]

8.12 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、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病が、インターフェロン ベータとの併用の場合には、溶血性尿毒症症候群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うこと。[11.1.21、11.1.33参照]

〈ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合〉

8.13 貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.38、11.1.41参照]

8.14 高血圧があらわれることがあるので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。[11.1.39、11.1.42参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合〉

9.1.1 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 ベータとの併用の場合〉

9.1.2 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

〈併用薬剤共通〉

9.1.3 心疾患(ただしコントロールの困難な心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈等)を除く)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。[7.6、7.7、8.9、11.1.1、11.1.16、11.1.24、11.1.38、11.1.41参照]

9.1.4 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。

9.1.5 アレルギー素因のある患者

9.1.6 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。[11.1.2、11.1.3、11.1.18、11.1.25、11.1.36参照]

9.1.7 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。[8.4、11.1.5、11.1.29参照]

9.1.8 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）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。[8.3、8.11、11.1.20、11.1.27参照]

9.1.9 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。なお、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。[11.1.11、11.1.40、11.1.43参照]

9.1.10 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。また、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。[8.7、11.1.14、11.1.35参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全又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

投与しないこと。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。[2.5、16.6.1参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者（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を除く）

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。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。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。[2.7、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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

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。[1.1、1.2、9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している男性患者

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。精液中への本剤の移行が否定できないことから、その危険性を患者に十分理解させること。[1.3、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[1.1、2.1、9.4.1、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

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。[2.1参照]

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

10. 相互作用

10.2 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、アバカビル硫酸塩等）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [7.5-7.7参照]	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、「7. 用法及び用量に関する注意」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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈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〉

11.1.1 貧血 [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%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）] [2.3、2.4、8.1、8.2、9.1.3参照]

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（2,000/mm³未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm³未満）（61.9%） [8.2、9.1.6参照]

11.1.3 血小板減少（50,000/mm³未満）（1～5%未満） [8.2、9.1.6参照]

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少（いずれも頻度不明）
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。 [8.2参照]

11.1.5 抑うつ・うつ病（5～10%未満）、自殺企図、躁状態（いずれも1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）

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。 [2.6、8.4、9.1.7参照]

11.1.6 意識障害、失神（いずれも1～5%未満）、見当識障害、難聴（いずれも1%未満）、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状（特に高齢者）、興奮（いずれも頻度不明）

11.1.7 重篤な肝機能障害（1%未満）
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。 [8.2、8.5参照]

11.1.8 ショック（頻度不明）
不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便秘、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。

11.1.9 消化管出血（下血、血便等）（1～5%未満）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎（いずれも1%未満）

11.1.10 呼吸困難（10%以上）、喀痰増加（5～10%未満）

11.1.11 脳出血（1%未満） [9.1.9参照]

11.1.12 脳梗塞（1%未満）

11.1.13 間質性肺炎（1%未満）、肺線維症、肺水腫（いずれも頻度不明）

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。 [8.6参照]

11.1.14 糖尿病（1型及び2型）（1%未満）
糖尿病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。 [8.7、9.1.10参照]

11.1.15 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明） [8.2、8.8参照]

- 11.1.16 **心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症**（いずれも頻度不明）
[2.3、8.9、9.1.3参照]
- 11.1.17 **不整脈**（1～5%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。[2.3参照]
- 11.1.18 **敗血症**（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。[9.1.6参照]
- 11.1.19 **網膜症**（1～5%未満）
網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[8.10参照]
- 11.1.20 **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、糖尿病（1型）の増悪又は発症等〕があらわれることがある。[2.8、8.3、8.11、9.1.8参照]
- 11.1.21 **溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）**（いずれも頻度不明）
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。[8.2、8.12参照]
- 11.1.22 **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）**（いずれも頻度不明）
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。
- 11.1.23 **横紋筋融解症**（頻度不明）
脱力感、筋肉痛、CK上昇等に注意すること。
- 〈インターフェロン ベータとの併用の場合〉
- 11.1.24 **貧血〔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）〕**
[2.3、2.4、8.1、8.2、9.1.3参照]
- 11.1.25 **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）**
[8.2、9.1.6参照]
- 11.1.26 **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。[8.2、8.5参照]
- 11.1.27 **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〕**
[2.8、8.3、8.11、9.1.8参照]
- 11.1.28 **脳梗塞**（5%未満）
- 11.1.29 **重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**（いずれも頻度不明）
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。[2.6、8.4、9.1.7参照]
- 11.1.30 **せん妄、幻覚**（いずれも頻度不明）
- 11.1.31 **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。[8.6参照]
- 11.1.32 **心不全**（頻度不明）
[2.3参照]
- 11.1.33 **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。[8.2、8.12参照]
- 11.1.34 **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。[8.2、8.8参照]
- 11.1.35 **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。[8.7、9.1.10参照]
- 11.1.36 **敗血症**（頻度不明）
易感染性となり、敗血症があらわれることがある。[9.1.6参照]

- 11.1.37 **網膜症**（頻度不明）
網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[8.10参照]
- 〈ソホスブビルとの併用の場合〉
- 11.1.38 **貧血**（11.4%）
[2.3、2.4、8.1、8.13、9.1.3参照]
- 11.1.39 **高血圧**（1.4%）
収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されている。[8.14参照]
- 11.1.40 **脳血管障害**（頻度不明）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。[9.1.9参照]
- 〈ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合〉
- 11.1.41 **貧血**（21.7%）
[2.3、2.4、8.1、8.13、9.1.3参照]
- 11.1.42 **高血圧**（頻度不明）
収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されている。[8.14参照]
- 11.1.43 **脳血管障害**（頻度不明）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。[9.1.9参照]
- 11.2 **その他の副作用**
〈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〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱（94.9%）、倦怠感（91.4%）、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神神経系	頭痛（86.5%）、不眠（58.5%）、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神經過敏、構語障害、注意力障害	激越、思考異常
血液	リンパ球数減少（94.4%）、白血球数減少（94.6%）、好中球数減少（87.4%）、ヘモグロビン減少（85.9%）、赤血球数減少（80.9%）、ヘマトクリット減少（79.0%）、網状赤血球数増多（67.9%）、血小板数減少（51.2%）、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多	血小板数増多、ESR亢進
肝臓	AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P上昇、AFP増加、PIVKAIII上昇、IV型コラーゲン値上昇	ZTT上昇、ウロビリヌ尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下
腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿	
循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫（四肢・顔面）	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振 (75.6%)、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アマラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、歯痛、齲歯、おくび、口内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	肺炎 ^{注1)} 、口腔内出血、舌色素沈着
皮膚	脱毛 (61.9%)、発疹 (50.7%)、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱、脂漏、せつ
神経・筋	関節痛 (69.4%)、筋肉痛 (64.7%)、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパチー、振戦、筋硬直、関節炎、頸部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺 (四肢・顔面)、筋力低下、重感	CK上昇、舌麻痺、緊張亢進、右季肋部痛
呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嘔声、くしゃみ、あくび、血痰	肺浸潤、胸水、気管支痙攣
眼	網膜出血等の網膜の微小循環障害 ^{注2)} 、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙、視野狭窄、眼乾燥、視力異常
投与部位	注射部位反応 (紅斑、そう痒、発疹、疼痛)	注射部位反応 (腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍)	注射部位反応 (壊死)
その他	甲状腺機能異常、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、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)	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白質血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫 ^{注3)} 、食道癌 ^{注3)} 、ヘモグロビンA1C減少、脾腫、腔炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌 ^{注4)} 、大腸癌 ^{注4)} 、血清鉄低下、血清鉄上昇、血中尿酸低下

注1) 腹痛、血清アマ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2) 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3) 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。

注4) インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と本剤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。

〈インターフェロン ベータとの併用の場合〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱 ^{注5)} 、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、網状赤血球数增多 (75.9%)、好酸球数增多、好中球数增多、血小板数增多	出血傾向、白血球数增多	
肝臓	AST上昇、ALT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	妄想、怒り
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、嘔声、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、歯髄・歯周・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6)}	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	

	5%以上	5%未満	頻度不明
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、带状疱疹、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上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇

注5) 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6) 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。

〈ソホスブビルとの併用の場合〉

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染		鼻咽頭炎		
血液・リンパ系		ヘモグロビン減少		
精神系		うつ病、不眠症		
神経系	頭痛	傾眠、めまい		注意力障害
呼吸器				呼吸困難、咳嗽
循環器				徐脈、頻脈、上室性期外収縮
消化器		悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		消化不良
肝臓		高ビリルビン血症		
皮膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙縮
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

* 〈ソホスブビル・ペルパサスビル配合剤との併用の場合〉

	5~10%未満	5%未満	頻度不明
感染		咽頭炎	
神経系	頭痛		
循環器			徐脈
消化器		悪心、口内炎	
* 皮膚及び皮下組織		そう痒症、発疹	血管性浮腫
その他		倦怠感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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) [1.2参照]

15.2.2 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。

15.2.3 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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C_{max}については200~800mg、AUC_{0-t}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¹⁾。

16.1.2 反復投与

(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)

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、C_{max}、C_{min}及びAUC_{0-12hr}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⁾。

図1 C型慢性肝炎患者における血漿中濃度 (平均値±標準偏差)

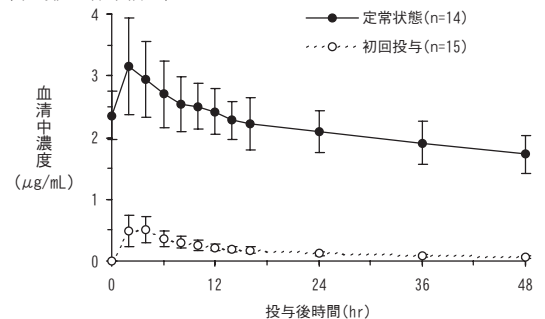


表1 C型慢性肝炎患者における薬物動態パラメータ

	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{0-12hr} [†] (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
定常状態 (N=14) [‡]	3.00	3.33	2.42	32.5	286	12.7 [§]	5374 [§]
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 [§]	12.2 [§]	9.42 [§]			

[†] 投与間隔間のAUC

[‡] 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。

[§] 上記減量症例を含まない11例の平均

16.1.3 静脈内投与時

健康成人男性 (6名) 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 (V_{ss}) 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⁴⁾ (外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男女 (17名) 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C_{max}及びAUCが約70%上昇し、t_{max}の遅延が認められた³⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

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⁷⁾ (*in vitro*)。

16.3.2 血球移行

健康成人男性 (6名) 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⁹⁾ (外国人データ)。

16.3.3 組織内分布

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⁹⁾。

16.3.4 胎盤・胎児移行

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¹⁰⁾。

16.4 代謝

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1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (TCONH₂)、1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid (RTCOOH) 及び1*H*-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、代謝物としてリバピリンリン酸 (RMP)、リバピリンニリン酸 (RDP) 及びリバピリン三リン酸 (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^{8),11)-13)}。

16.5 排泄

16.5.1 尿・糞中排泄

健康成人男性 (6名) に¹⁴C-標識リバピリンカプセル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⁸⁾ (外国人データ)。

16.5.2 胆汁中排泄

ラットに¹⁴C-標識リバピリン溶液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¹⁴⁾。

16.5.3 乳汁中への移行

授乳中のラットに¹⁴C-標識リバピリン溶液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¹⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者 (18名) 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⁶⁾ (外国人データ)。[2.5、9.2.1、9.2.2参照]

表2 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/分)	患者数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	CL/F (L/hr)	CL _r (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

CL_{cr}: クレアチンクリアランス

CL/F: 全身クリアランス

CL_r: 腎クリアランス

人工透析依存の腎不全患者 (6名) 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 (CL_{hd}=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 (外国人データ)。[2.5参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者 (17名) 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C_{max}の上昇が認められたが、T_{max}及びAUC_{0-t}に明らかな変化は認められなかった⁵⁾ (外国人データ)。[2.7、9.3.1参照]

表3 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	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 チトクロムP450系への影響

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ピリン添加による阻害作用は認められなかった¹³⁾。

ラットにリバピリン溶液を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¹⁶⁾。

16.7.2 PEG-IFNα-2bの影響

C型慢性肝炎患者 (12~17名) を対象とした本剤600~1,200mg/日の1日2回経口投与とPEG-IFNα-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週間反復投与試験において、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¹⁷⁾ (外国人データ)。

16.7.3 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響

健康成人男女 (12名) 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-t}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¹⁸⁾ (外国人データ)。

(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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 C型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ1かつ高ウイルス量) における国内第Ⅲ相試験

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-IFNα-2bの48週間併用投与群と本剤とインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下: IFNα-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HCV RNA陰性化率 (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-IFNα-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HCV RNA陰性化率を以下に示した¹⁹⁾。

表1 IFN前治療効果別HCV RNA陰性化率

IFN前治療効果	本剤+PEG-IFNα-2b 48週投与 [†]	本剤+IFNα-2b 48週投与 [‡]
初回	43% (59/137)	47% (65/139)
再燃	63% (57/91)	52% (42/81)
無効	19% (5/26)	19% (6/31)

[†] 本剤 (600~1,000mg/日×48週間) +PEG-IFNα-2b (1.5μg/kg×1回/週×48週間)

[‡] 本剤 (600~1,000mg/日×48週間) +IFNα-2b (600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×46週間)

254例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 (96.1%)、倦怠感 (95.3%)、頭痛 (91.7%)、食欲不振 (83.9%)、関節痛 (77.6%) 等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少 (96.5%)、白血球数減少 (96.5%)、好中球数減少 (88.2%)、ヘモグロビン減少 (86.6%)、赤血球数減少 (80.3%) 等であった。

17.1.2 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) における国内第Ⅲ相試験

「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-IFNα-2bの24週間併用投与群と本剤とIFNα-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HCV RNA陰性化率 (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-IFNα-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HCV RNA陰性化率を以下に示した²⁰⁾。

表2 ジェノタイプ及びウイルス量別HCV RNA陰性化率

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ	本剤+ PEG-IFNα-2b 24週投与 [†]	本剤+ IFNα-2b 24週投与 [‡]
<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)

[†] 本剤 (600~1,000mg/日×24週間) +PEG-IFNα-2b (1.5μg/kg×1回/週×24週間)

[‡] 本剤 (600~1,000mg/日×24週間) +IFNα-2b (600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間)

63例全例に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発熱 (93.7%)、倦怠感 (92.1%)、頭痛 (82.5%)、関節痛 (74.6%)、食欲不振 (73.0%) 等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少 (96.8%)、白血球数減少 (92.1%)、好中球数減少 (81.0%)、ヘモグロビン減少 (77.8%)、赤血球数減少 (74.6%) 等であった。

17.1.3 C型代償性肝硬変患者における国内第Ⅲ相試験

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HCV RNA陰性化率 (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HCV RNA陰性化率を以下に示した²¹⁾。

表3 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HCV RNA陰性化率[†]

	HCV RNA陰性化率
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量 [‡]	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)

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

[‡] 高ウイルス量: アンプリコア法: 10⁵IU/mL以上

102例全例に副作用 (臨床検査値異常を含む) 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。

〈インターフェロン ベータとの併用の場合〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験 (24週間投与での成績)

〔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、インターフェロン ベータ (以下：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。

表4 HCV RNA陰性化率

	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)

116例全例に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発熱 (98.3%)、倦怠感 (89.7%)、頭痛 (81.0%)、悪寒 (81.0%)、食欲不振 (61.2%) 等であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少 (78.4%)、網状赤血球数増加 (78.4%)、ヘモグロビン減少 (75.0%)、白血球数減少 (74.1%)、リンパ球百分率増加 (71.6%) 等であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (48週間投与での成績)

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、IFNβ1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。

58例全例に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発熱 (98.3%)、倦怠感 (86.2%)、悪寒 (84.5%)、頭痛 (79.3%)、食欲不振 (55.2%) 等であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少 (81.0%)、ヘマトクリット減少 (79.3%)、ヘモグロビン減少 (79.3%)、白血球数減少 (77.6%)、赤血球数減少 (74.1%) 等であった。

〈ソホスビルとの併用の場合〉

〈ジェノタイプ2〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例を対象として、リバビリンとソホスビルの併用 (12週間投与) による第Ⅲ相臨床試験 (非盲検非対照試験) を実施した。主要評価項目は、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合 (SVR12率) で、SVR12率は96.4% (135/140例) であり、未治療の患者のSVR12率は97.6% (81/83例)、前治療のある患者のSVR12率は94.7% (54/57例) であった。部分集団におけるSVR12率を表5に示す。

表5 部分集団における投与終了後12週のSVR (SVR12率)

対象	部分集団別	SVR12率	
未治療患者	全体	97.6% (81/83例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	97.3% (73/75例)
		あり	100% (8/8例)
	年齢	65歳未満	98.6% (68/69例)
		65歳以上	92.9% (13/14例)
	IFN適格性	適格	97.2% (69/71例)
		不適格	100% (5/5例)
IFN望まず		100% (7/7例)	
前治療のある患者	全体	94.7% (54/57例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	96.0% (48/50例)
		あり	85.7% (6/7例)
	年齢	65歳未満	94.9% (37/39例)
		65歳以上	94.4% (17/18例)
	前治療に対する反応性	無効	100% (13/13例)
		再燃/ブレイクスルー	92.7% (38/41例)
IFN不耐容		100% (3/3例)	

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果 (>12.5kPa) を用いた。

140例中61例 (43.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少21例 (15.0%)、頭痛7例 (5.0%)、倦怠感6例 (4.3%)、悪心6例 (4.3%)、そう痒症6例 (4.3%) であった。

〈ジェノタイプ3〉

17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、リバビリンとソホスビルの併用 (24週間投与) による3つの海外第Ⅲ相臨床試験を実施した。主要評価項目は投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合 (SVR12率) を表9に示す。

値未満の割合 (SVR12率) で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を表6、7及び8に示す。

(1) GS-US-334-0133試験

表6 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0133試験)

対象	全体	代償性肝硬変 ^{注)}	
		なし	あり
未治療	94.3% (99/105例)	94.6% (87/92例)	92.3% (12/13例)
IFN既治療	78.6% (114/145例)	86.7% (85/98例)	61.7% (29/47例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブロスキャンの結果 (12.5kPa超) 若しくはフィブロテストスコア (0.75超) かつAPRIスコア (2超) を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

250例中186例 (74.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労63例 (25.2%)、そう痒症52例 (20.8%)、頭痛51例 (20.4%)、無力症50例 (20.0%)、不眠症32例 (12.8%)、悪心27例 (10.8%)、易刺激性26例 (10.4%) であった。

(2) GS-US-334-0153試験

表7 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0153試験)

対象	全体	SOF+RBV 24Weeks, GT3 代償性肝硬変 ^{注)}	
		なし	あり
未治療	88.3% (83/94例)	90.3% (65/72例)	81.8% (18/22例)
IFN既治療	79.5% (70/88例)	81.5% (44/54例)	76.5% (26/34例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、又はフィブロスキャンの結果 (12.5kPa超) を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

182例中142例 (78.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労70例 (38.5%)、頭痛51例 (28.0%)、不眠症42例 (23.1%)、悪心27例 (14.8%)、易刺激性20例 (11.0%)、皮膚乾燥19例 (10.4%)、そう痒症19例 (10.4%) であった。

(3) GS-US-334-0123試験

表8 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0123試験)

試験	全体	SOF+RBV 24Weeks, GT3 代償性肝硬変 ^{注)}	
		なし	あり
未治療	-	-	-
IFN既治療	94.1% (16/17例)	100% (11/11例)	83.3% (5/6例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、若しくはフィブロテストスコア (0.75超) かつAPRIスコア (2超) を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、<75kg=1000mg若しくは≥75kg=1200mgを1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合には600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合には800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

17例中13例 (76.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労9例 (52.9%)、不眠症3例 (17.6%)、悪心2例 (11.8%) であった。

〈ジェノタイプ3又はジェノタイプ4〉

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

(1) GS-US-334-0124試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3又はジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした1つの海外第Ⅲ相臨床試験を実施した。主要評価項目は投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合 (SVR12率) で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を表9に示す。

表9 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0124試験)

対象	全体	代償性肝硬変 ^(注)		
		なし	あり	
GT3	未治療	91.2% (52/57例)	90.7% (49/54例)	100% (3/3例)
	IFN-既治療	85.7% (42/49例)	92.3% (24/26例)	78.3% (18/23例)
GT4	未治療	83.9% (26/31例)	82.6% (19/23例)	87.5% (7/8例)
	IFN既治療	-	-	-

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブrosキャンの結果 (12.5kPa超) 若しくはフィブrotテストスコア (0.75超) かつAPRIスコア (2超) を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、 $<75\text{kg}=1000\text{mg}$ 若しくは $\geq 75\text{kg}=1200\text{mg}$ を1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合は600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合は800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

137例中84例 (61.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労19例 (13.9%)、無力症18例 (13.1%)、貧血15例 (10.9%) であった。

(ジェノタイプ4)

17.1.9 海外第II相及び第III相臨床試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に、リバビリンとソホスブビル併用の併用 (24週間投与) による2つの海外臨床試験を実施した。主要評価項目は投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合 (SVR12率) で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を表10及び表11に示す。

(1)GS-US-334-0114試験 (第II相試験)

表10 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0114試験)

対象	全体	代償性肝硬変 ^(注)	
		なし	あり
未治療	100% (14/14例)	100% (11/11例)	100% (3/3例)
IFN既治療	86.7% (13/15例)	81.8% (9/11例)	100% (4/4例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、若しくはフィブrotテストスコア (0.75超) かつAPRIスコア (2超) を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、 $<75\text{kg}=1000\text{mg}$ 若しくは $\geq 75\text{kg}=1200\text{mg}$ を1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合は600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合は800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

29例中29例 (100.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労14例 (48.3%)、頭痛14例 (48.3%)、不眠症14例 (48.3%)、易刺激性10例 (34.5%)、発疹9例 (31.0%)、めまい7例 (24.1%)、そう痒症6例 (20.7%)、腹部膨満5例 (17.2%)、咳嗽5例 (17.2%)、呼吸困難5例 (17.2%)、筋肉痛5例 (17.2%)、動悸5例 (17.2%)、下痢4例 (13.8%)、悪心4例 (13.8%)、痛み4例 (13.8%)、貧血3例 (10.3%)、発熱3例 (10.3%) であった。

(2)GS-US-334-0138試験 (第III相試験)

表11 投与終了後12週のSVR (SVR12率) (GS-US-334-0138試験)

投与対象	全体	代償性肝硬変 ^(注)	
		なし	あり
未治療	91.7% (22/24例)	90.5% (19/21例)	100% (3/3例)
IFN既治療	88.9% (24/27例)	95.2% (20/21例)	66.7% (4/6例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、フィブrosキャンの結果 (12.5kPa超) 若しくはフィブrotテストスコア (0.75超) かつAPRIスコア (2超) を用いた。

海外試験で使用したリバビリンの用法用量は、国内で承認されている用法用量と異なり、投与量は体重により、 $<75\text{kg}=1000\text{mg}$ 若しくは $\geq 75\text{kg}=1200\text{mg}$ を1日2回に分けて食事時に経口投与した。リバビリンの国内で承認されている用法用量は、体重60kg以下の場合は600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合は800mg、体重80kgを超える場合は1000mgを1日2回に分けて経口投与である。

51例中36例 (70.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、貧血10例 (19.6%)、疲労9例 (17.6%)、不眠9例 (17.6%)、頭痛7例 (13.7%) であった。

(ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合)

17.1.10 国内第III相臨床試験

C型肝炎直接抗ウイルス薬 (DAA) による治療歴を有するジェノタイプ1又は2のC型肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とし

て、本剤とソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした第III相臨床試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) を実施した (12週間又は24週間投与)。主要評価項目はSVR12率であった。本剤及びソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の24週間併用投与群の結果を表12に示す。

表12 全体及び部分集団解析におけるSVR12率

対象		SVR12率
全体		96.7% (58/60例)
年齢	65歳未満	96.8% (30/31例)
	65歳以上	96.6% (28/29例)
HCVジェノタイプ	ジェノタイプ1	97.9% (47/48例)
	ジェノタイプ2	91.7% (11/12例)
代償性肝硬変 ^(注)	なし	94.9% (37/39例)
	あり	100.0% (21/21例)
DAA治療歴	NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	97.4% (37/38例)
	NS5A阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100.0% (8/8例)
	NS5Bポリメラーゼ阻害剤単独	100.0% (8/8例)
	NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100.0% (5/5例)
	NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	0% (0/1例)
	NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	0% (0/1例)

DAA: NS5A阻害剤、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果 ($>12.5\text{kPa}$) を用いた。

60例中21例 (35.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血13例 (21.7%)、倦怠感3例 (5.0%)、そう痒症2例 (3.3%) であった。

(注) インターフェロン アルファ-2b (IFN α -2b) 製剤は承認整理済である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 抗HCV作用

野性型HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの一過性発現レプリコン細胞に対するリバビリンのEC₅₀値はそれぞれ26.1、6.6、8.3、2.6、6.7、6.2、1.5及び7.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。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、PEG-IFN α -2bと併用することにより作用が増強した (*in vitro*)²²⁾⁻²⁴⁾。

18.1.2 抗ウイルス作用機序

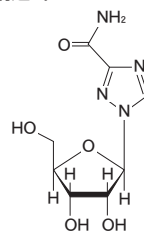
リバビリンの詳細な作用機序は明らかでない。リバビリンは細胞内でリン酸化され、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン三リン酸のRNAへの取込みを抑制した (*in vitro*)。また、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるRNA生成過程でリバビリン三リン酸がRNAに取り込まれ、このことがウイルスのゲノムを不安定にすると考えられた (*in vitro*)²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: リバビリン (Ribavirin)

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

構造式:



分子式: C₈H₁₂N₄O₅

分子量: 244.20

性状: 白色の結晶性の粉末である。水又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。

融点: 167-171°C

分配係数: (1-オクタノール-水系)

pH2: 3.76 $\times 10^{-3}$ pH8: 1.38 $\times 10^{-3}$

pH4: 3.85 $\times 10^{-3}$ pH10: 1.70 $\times 10^{-4}$

pH6: 3.44 $\times 10^{-3}$ pH12: 1.78 $\times 10^{-4}$

21. 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。

22. 包装

28カプセル [14カプセル (PTP) \times 2]

23. 主要文献

- 1) 深瀬広幸ほか. 臨床医薬. 2002;18:521-38.
- 2) 社内資料：反復投与 (2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2)
- 3) 社内資料：食事の影響 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.4. (5))
- 4) 社内資料：バイオアベイラビリティ (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.4. (4))
- 5) 社内資料：肝機能障害患者 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.4. (8))
- 6) 社内資料：腎機能障害患者 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.4. (9))
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合率 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (2) .3))
- 8) 社内資料：ヒトにおける体内動態 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.4. (1))
- 9) 社内資料：組織内分布 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (2) .1))
- 10) 社内資料：胎盤・胎児移行性 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (2) .2))
- 11) 社内資料：代謝：ラット (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (3) .1) .①)
- 12) 社内資料：代謝：サル (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (3) .1) .②)
- 13) 社内資料：チトクロムP450に対する阻害作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (3) .2) .①)
- 14) 社内資料：胆汁中排泄 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (4) .2))
- 15) 社内資料：乳汁移行性 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (4) .3))
- 16) 社内資料：肝薬物代謝酵素誘導 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.3. (3) .2) .②)
- 17) Glue P, et al. Hepatology. 2000;32:647-53.
- 18) 社内資料：制酸剤の影響 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.4. (6))
- 19) 飯野四郎ほか. 肝胆膵. 2004;49:1099-121.
- 20) 熊田博光ほか. 肝胆膵. 2006;52:645-63.
- 21) 熊田博光ほか. 肝臓. 2012;53:803-13.
- 22) 社内資料：レプリコンを用いたリバビリンの評価試験
- 23) 社内資料：リバビリンの抗HCV作用機序 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ.1. (2) .7))
- 24) 社内資料：抗ウイルス作用を裏付ける試験 (2004年10月22日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12