

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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200mgREBETOL[®] Capsules 200mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1カプセル中 日局 リバビリン 200mg 含有
一般名	和名：リバビリン（日局、JAN） 洋名：Ribavirin（日局、JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2001年11月21日 薬価基準収載年月日：2001年12月7日 販売開始年月日：2001年12月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	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> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msdconnect.jp/

本IFは2021年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	12
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 製品の製剤学的特性.....	3	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 臨床成績	18
6. RMP の概要.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目	33
II. 名称に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群... 33	
1. 販売名	5	2. 薬理作用	33
2. 一般名	5	VII. 薬物動態に関する項目	37
3. 構造式又は示性式.....	5	1. 血中濃度の推移	37
4. 分子式及び分子量.....	5	2. 薬物速度論的パラメータ	41
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	4. 吸収	42
III. 有効成分に関する項目	6	5. 分布	43
1. 物理化学的性質.....	6	6. 代謝	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7	7. 排泄	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	8. トランスポーターに関する情報.....	45
IV. 製剤に関する項目	9	9. 透析等による除去率	45
1. 剤形.....	9	10. 特定の背景を有する患者	46
2. 製剤の組成.....	9	11. その他	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	49
4. 力価.....	10	1. 警告内容とその理由	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	2. 禁忌内容とその理由	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 51	
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 51	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	5. 重要な基本的注意とその理由.....	51
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	54
10. 容器・包装.....	11	7. 相互作用	58
11. 別途提供される資材類.....	11	8. 副作用	59
12. その他.....	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	116
		10. 過量投与	116

11. 適用上の注意.....	116	XI. 文献	124
12. その他の注意.....	116	1. 引用文献.....	124
IX. 非臨床試験に関する項目	118	2. その他の参考文献.....	125
1. 薬理試験.....	118	XII. 参考資料	126
2. 毒性試験.....	119	1. 主な外国での発売状況	126
X. 管理的事項に関する項目	121	2. 海外における臨床支援情報.....	126
1. 規制区分.....	121	XIII. 備考	129
2. 有効期間.....	121	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	129
3. 包装状態での貯法.....	121	2. その他の関連資料	129
4. 取扱い上の注意.....	121		
5. 患者向け資材.....	121		
6. 同一成分・同効薬.....	121		
7. 国際誕生年月日	121		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	121		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	121		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	122		
11. 再審査期間.....	122		
12. 投薬期間制限に関する情報	123		
13. 各種コード.....	123		
14. 保険給付上の注意.....	123		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1),2),3)}

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（類似体）であり、*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た。C 型慢性肝炎に対しては米国並びに欧州にてその単独療法の治療効果について検討され、ALT の改善効果は認められたが、ウイルス陰性化や肝組織の改善は認められなかった。その後 Schvarcz らは、インターフェロンアルファ製剤前治療無効例又は再燃例の C 型慢性肝炎患者に本剤とインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：IFN α -2b）を併用投与し、そのウイルス排除効果及び ALT 改善効果の持続性に優れていることを報告した。これらの知見に基づき、米国シェリング・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)) は本剤を C 型慢性肝炎患者に IFN α -2b と併用投与することにより、IFN α -2b 単独投与以上の効果が期待できると判断し、1995年に開発を決定した。その後、IFN α -2b 単独投与に比して本剤と IFN α -2b の併用投与がウイルスの持続的陰性化率で有意に優れ、本剤は C 型慢性肝炎の治療薬として有用であることが確認されたことから、本剤と IFN α -2b の併用投与が米国では 1998年に、欧州では 1999年に承認された。その後欧米において難治性のジェノタイプ 1 では本剤と IFN α -2b の併用投与 24 週間投与に比し 48 週間投与の効果が上回ることが確認され、さらに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）との 48 週併用投与の有用性が確認され、本剤は 2016年 1月現在 96の国と地域で承認されている。

本邦においてはシェリング・プラウ株式会社（現 MSD 株式会社）が 1996年に第 I 相臨床試験を開始し、C 型慢性肝炎患者を対象とした本剤と IFN α -2b の併用で、2001年 11月に優先審査にて製造・輸入承認を取得した。それに引き続き本剤と PEG-IFN α -2b 併用及び本剤と IFN α -2b の併用による「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象とした 48 週投与の第 III 相臨床試験を実施し、2004年 10月に承認を取得した。さらに「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外の患者でも同様に 24 週投与の第 III 相臨床試験を実施し、2005年 12月効能追加承認を取得し、2009年 10月に「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」でインターフェロン ベータ（以下：IFN β ）との併用療法で効能追加承認を取得し、2011年 12月に本剤と「PEG-IFN α -2b 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」に対して効能追加承認を取得した。さらに 2015年 7月「ソホスブビルとの併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」、2016年 9月「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」、2017年 3月「ソホスブビルとの併用によるセログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」の効能追加承認を取得した。

なお、IFN α -2b 製剤の承認整理に伴い、2018年 8月、IFN α -2b との併用に関する効能・効果、用法・用量等を削除し、2019年 1月に「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」の効能追加承認を取得した。さらに、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の承認整理に伴い、2019年 12月、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用に関する効能・効果、用法・用量等を削除した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) レベトール®はペグイントロン®との併用により、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対し、優れた抗ウイルス効果を示す。（「V. 5. (4). 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (2) レベトール®はソホスブビルとの併用により、セログループ1（ジェノタイプ1）を除く、C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対し、優れた抗ウイルス効果を示す。（「V. 5. (4). 1) 有効性検証試験」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) レベトール®はPEG-IFN α -2b、IFN β 、ソホスブビル、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤と併用できるリバビリン製剤である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (4) レベトール®の安全性：

1) PEG-IFN α -2b との併用の場合

本剤とPEG-IFN α -2b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332例全例に副作用が認められた。（PEG-IFN α -2bとの併用に対するC型慢性肝炎に関する効能追加承認時）

本剤とPEG-IFN α -2b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、PEG-IFN α -2b 1.0 μ 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。（PEG-IFN α -2bとの併用に対するC型代償性肝硬変に関する効能追加承認時）

本剤とPEG-IFN α -2bを併用したC型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査等において、安全性評価の対象となった1,649例中1,440例（87.3%）に副作用が認められた。（PEG-IFN α -2bとの併用におけるC型慢性肝炎に対する再審査終了時）

（VIII. 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）

重大な副作用として、

貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少）、無顆粒球症、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、再生不良性貧血、汎血球減少、抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、意識障害、失神、見当識障害、難聴、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、重篤な肝機能障害、ショック、消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎、呼吸困難、喀痰増加、脳出血、脳梗塞、間質性肺炎、肺線維症、肺水腫、糖尿病（1型及び2型）、急性腎障害等の重篤な腎障害、心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈、敗血症、網膜症、自己免疫現象、溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、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）、横紋筋融解症が認められた。

（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

2) IFN β との併用の場合

本剤とIFN β 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。（IFN β との併用による製造販売後臨床試験終了時）

（VIII. 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）

重大な副作用として、

貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少）、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、重篤な肝障害、自己免疫現象によると思われる症状・徴候（甲状腺機能異常等）、脳梗塞、重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、せん妄、幻覚、間質性肺炎、心不全、溶血性尿毒症症候群（HUS）、ネフローゼ症候群、糖尿病（1型及び2型）、敗血症、網膜症が認められた。

（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

I. 概要に関する項目

3) ソホスブビルとの併用の場合

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を対象にリバビリンとソホスブビルを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、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。(効能追加承認時)

重大な副作用として、貧血、高血圧、脳血管障害が認められた。

[ソバルディ®錠400mgの添付文書による]

4) ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合

前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とソホスブビル・ベルパタスビル配合剤を24週間併用投与した国内第Ⅲ相臨床試験において、60例中21例(35.0%)に副作用が認められた。(効能追加承認時)

重大な副作用として、貧血、高血圧、脳血管障害が認められた。

[エプクルーサ®配合錠の添付文書による]

3. 製品の製剤学的特性

消化管内でのpHの変動にかかわらず安定した吸収を期待できる。

リバビリンは広範囲なpH(2~12)でほぼ一定の溶解度を示すため、消化管内でのpHの変動に関わらず薬物の溶解性が一定に維持され、安定した吸収を期待できる。(「Ⅲ. 1. (2) 溶解性」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
<ul style="list-style-type: none"> 血液障害：貧血（溶血性貧血を含む）、好中球減少症、血小板減少症 再生不良性貧血、汎血球減少 精神障害：うつ病、自殺念慮、自殺未遂、他者への攻撃性 肝機能障害 ショック 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 肺障害：間質性肺炎、肺線維症、肺水腫 脳血管障害 糖尿病 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 心疾患 敗血症 眼障害 自己免疫現象 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） 皮膚及び皮下組織障害：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 横紋筋融解症 胎児に及ぼす催奇形性の影響 高血圧 	<p>身長及び体重増加障害：成長速度減少、体重増加不十分</p>
		【重要な不足情報】
		該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会及び外国措置報告、等の情報収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レベトール®カプセル 200mg

(2) 洋名

REBETOL® Capsules 200mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リバビリン（日局、JAN）

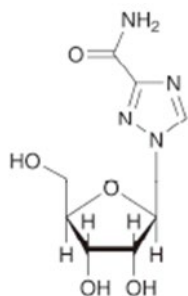
(2) 洋名（命名法）

Ribavirin（日局、JAN、INN）

(3) ステム（stem）

抗ウイルス剤：-vir-

3. 構造式又は示性式



構造式

4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SCH 18908

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

リバビリンの各種溶媒に対する溶解度

溶媒	リバビリン 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	7.3	溶けやすい
ギ酸	3.0	溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	6.4	溶けやすい
メタノール	230	溶けにくい
エタノール (95)	390	溶けにくい
酢酸 (100)	230	溶けにくい
アセトン	6500	極めて溶けにくい
アセトニトリル	39000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>4000000	ほとんど溶けない
ヘキサン	2500000	ほとんど溶けない

各種 pH 溶媒に対する溶解性

pH 緩衝液	リバビリン 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
日局・崩壊試験法第 1 液 pH の実測値 [1.18]	7.6	溶けやすい
Britton- Robinson 広域緩衝液	pH 2	溶けやすい
	pH 4	溶けやすい
	pH 6	溶けやすい
	pH 8	溶けやすい
	pH 10	溶けやすい
	pH 12	溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性及び潮解性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：167～171℃

(5) 酸塩基解離定数

解離の程度が非常に弱いかあるいはほとんど解離しないものと考えられ、解離定数を求めることはできなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

(1-オクタノール-水系)

pH 2 : 3.76×10^{-3}

pH 4 : 3.85×10^{-3}

pH 6 : 3.44×10^{-3}

pH 8 : 1.38×10^{-3}

pH10 : 1.70×10^{-4}

pH12 : 1.78×10^{-4}

(7) その他の主な示性値

旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$: $-33.0 \sim -37.0^\circ$ (乾燥後、0.1g、水、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

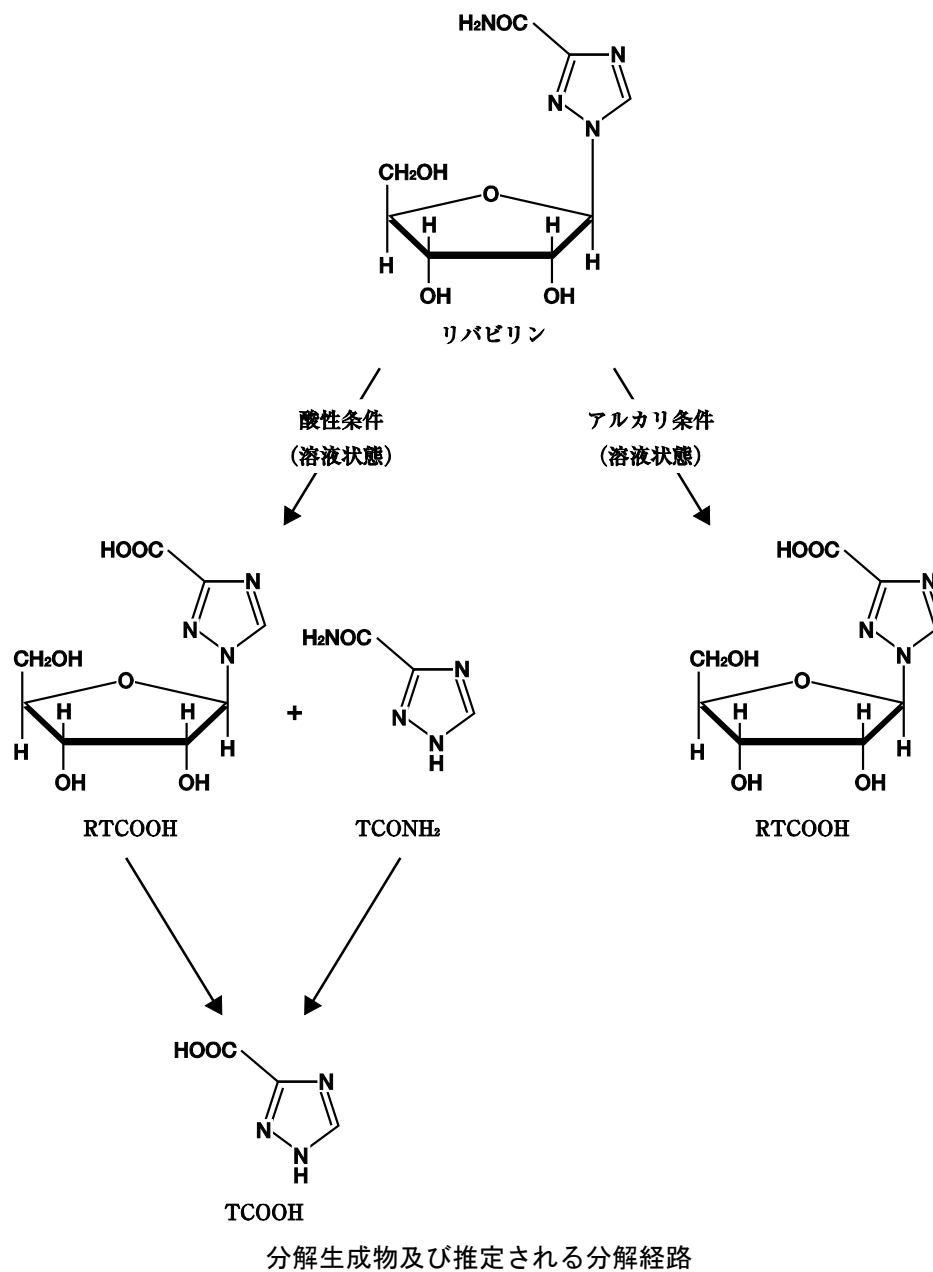
リバビリンの各種条件下における安定性

試験区分	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25°C±2°C	60%RH ±5%	遮光	2重ポリエチレン袋 (密閉)	36 ヶ月	開始時と比較して変化は認められなかった	
加速試験	40°C±2°C	75%RH ±5%			6 ヶ月		
苛酷試験	温度	60°C±2°C		なりゆき	褐色ガラス瓶		3 ヶ月
	湿度	25°C±2°C		90%RH ±5%	褐色ガラス瓶 (開栓)		
	温湿度	40°C±2°C					
光	25°C±2°C	なりゆき	D65 ランプ (2,000lux)	ガラスシャーレをポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆	25 日		

※RH [Relative Humidity : 相対湿度] : ある温度における飽和湿度に対して、実際に含まれている水蒸気量の割合を百分率で示したもの。飽和湿度とは、一定の温度において空気中に含み得る最大の水蒸気量

分解生成物について

リバビリンは溶液状態において、酸性条件では TCOOH、TCONH₂ 及び R₂TCOOH を、アルカリ性条件では R₂TCOOH を生じたが、中性条件及び光条件では分解生成物を生じなかった。一方、固体状態において、検討した加熱条件では分解生成物を生じなかった (次図 参照)。



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形



(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

販売名	レベトール®カプセル 200mg	
記載場所：識別コード	カプセル：  200mg	PTPシート：  921

(4) 製剤の物性

内容物の性状：白色の粉末

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	内 容 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 カプセル本体： ゼラチン、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

含まれる可能性がある分解物としては TCOOH、TCONH₂、RTCOOH の 3 種類があるが、これら分解物の総量は 0.07% であった (HPLC)。

6. 製剤の各種条件下における安定性

レベトール®カプセルの各種条件下における安定性

試験区分	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25°C±2°C	60%RH*±5%	遮光	PTP*	36 ヶ月	開始時と比較して変化は認められなかった	
加速試験	40°C±2°C	75%RH±5%			6 ヶ月	溶出試験において経時的な溶出率の低下が認められた	
	30°C±2°C (中間的条件)	60%RH±5%			12 ヶ月	開始時と比較して変化は認められなかった	
苛酷試験	温度	60°C±2°C		なりゆき	ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	水分において経時的な低下が、溶出試験において溶出率の低下が認められた
	湿度	40°C±2°C		75%RH±5%	ガラスシャーレ (開放)	6 ヶ月	溶出試験において溶出率の低下が認められた
	光	25°C±2°C		60%RH±5%	D65 ランプ (2,000lux)	ガラスシャーレを ポリ塩化ビニリデン フィルムで被覆	25 日

*PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

※RH [Relative Humidity：相対湿度]：ある温度における飽和湿度に対して、実際に含まれている水蒸気量の割合を百分率で示したもの。飽和湿度とは、一定の温度において空気中に含み得る最大の水蒸気量。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(方法) 日局 溶出試験法 第 2 法 (パドル回転数毎分 50 回転、但しシンカーを使用)

(結果) 30 分間の溶出率が 85%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

28 カプセル [14 カプセル (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

- ①レベトール[®]は原体のままの状態で見や皮膚に対する刺激性を有することが報告されており、カプセルをはずして粉末状態で処方することは避けること。また、破損の可能性があるため、PTP包装から取り出して自動分包機にはかけないこと。
- ②PTP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。

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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1 Meq./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。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

〈併用薬剤共通〉

5.1 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すること。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すること。

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ない。

〈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 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量が高値の患者に本剤とインターフェロン製剤を併用する場合には、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すること。

V. 治療に関する項目

5.3 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 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ない。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た。

〈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本剤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ない。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た。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の国内試験における至適用量は、国内第 I 相単回投与試験と海外の単回投与試験の結果から日本人と白人とで薬物動態に大きな差がないことを踏まえた上で、海外の至適用量を基に設定し、有効性及び安全性が確認された。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

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

V. 治療に関する項目

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]

V. 治療に関する項目

〈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	減量
	11g/dL 未満	600mg/日 → 200mg/日
	投与開始 5 週時以降	800mg/日 → 400mg/日
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満	1,000mg/日 → 400mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
	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
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	投与開始 5 週時以降	800mg/日 → 400mg/日
	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	1,000mg/日 → 400mg/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

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

〈併用薬剤共通〉

7.1 本剤の単独療法はいずれの疾患に対しても無効である。

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 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なかった。

V. 治療に関する項目

7.2 C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変における本剤の投与期間は、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投与すること。本剤の減量あるいは中止基準に従って投与すること。

〈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〉

7.3 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、製剤ごとに項目を設定して記載している。

7.3.1 PEG-IFN α -2b 又は IFN β との併用による 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 週間である。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ある。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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すること。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には、投与の中止を考慮すること。

7.3.2 それ以外の患者に対する通常の投与期間は 24 週間であるが、用量変更(減量・中止)基準は同じである。

7.4 C型代償性肝硬変に対して本剤と併用される PEG-IFN α -2b の用法・用量について記載している。C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合においても、本剤の通常の投与期間は 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には、投与の中止を考慮すること。

7.5 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、数値が異なるので表を分けて記載している。

7.6 C型慢性肝炎に対する本剤とインターフェロン製剤(PEG-IFN α -2b 又はインターフェロン ベータ)との 2 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る。

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る。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るため、併せて確認すること。

C型代償性肝硬変に対する本剤と PEG-IFN α -2b との 2 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る。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)基準が低値に設定されている。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る。また、「V. 3. 用法及び用量」にも記載しているとおり、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っているため、併せて確認すること。

なお、国内外で実施された本剤と IFN α -2b 併用療法と IFN α -2b 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る⁴⁾。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

V. 治療に関する項目

〈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 本剤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る。C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対する場合と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場合で用量変更（減量・中止）基準が異なるため、別表として記載した。

これらの基準は、ソホスブビル及びソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の国内外臨床試験に使用された基準に基づき決定されており、PEG-IFN α -2b又はIFN β と併用する場合の用量変更（減量・中止）基準とは異なるので注意すること。

また、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併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の用法・用量は、ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の添付文書にも記載されているので、必ず確認すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2009年4月以降承認品目)

C型慢性肝炎患者における本剤とIFN β 併用試験

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅲ相	532RBV01	C型慢性肝炎患者	◎	◎	—	非盲検並行群間比較試験（24週間投与）
国内第Ⅲ相	532RBV02	C型慢性肝炎患者	◎	◎	—	非盲検非対照試験（48週間投与）

C型代償性肝硬変患者における本剤とPEG-IFN α -2b併用試験

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅲ相	JPC-02-320-34	C型代償性肝硬変患者	◎	◎	—	非盲検、無作為化、並行群間比較試験
国内第Ⅲ相	JPC-06-320-35	C型代償性肝硬変患者	◎	◎	—	1群非盲検試験

V. 治療に関する項目

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者における本剤とソホスブビル併用試験

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第Ⅰ相 (コペガス® との同等性 試験)	GS-US-334-1345	白人健康成人	—	◎	◎	無作為化、非盲検、 単回投与、2期クロス オーバー試験
国内第Ⅲ相	GS-US-334-0118	ジェノタイプ2の C型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者 を含む)	◎	◎	◎	非盲検
海外第Ⅲ相	GS-US-334-0133	ジェノタイプ2,3 のC型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者 を含む)	◎	◎	—	無作為化、二重盲 検
海外第Ⅲ相	GS-US-334-0153	ジェノタイプ2,3 のC型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者 を含む)	◎	◎	◎	無作為化、非盲検
海外第Ⅲ相	GS-US-334-0123	ジェノタイプ 1,2,3のHCV/HIV 重複感染患者(代 償性肝硬変患者を 含む)	◎	◎	◎	非盲検
海外第Ⅲ相	GS-US-334-0124	ジェノタイプ 1,2,3,4の HCV/HIV重複感 染患者(代償性肝 硬変患者を含む)	◎	◎	—	非盲検
海外第Ⅱ相	GS-US-334-0114	ジェノタイプ4の C型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者 を含む)	◎	◎	◎	無作為化、非盲検 単施設
海外第Ⅲ相	GS-US-334-0138	ジェノタイプ4の C型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者 を含む)	◎	◎		無作為化、非盲検

前治療歴を有するC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変における本剤と
ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用試験

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅲ相	GS-US-342-3921	前治療歴のあるC 型肝炎又はC型代 償性肝硬変	◎	◎	—	無作為化、非盲検

◎：評価資料、—：非検討もしくは評価の対象とせず。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

＜単回投与試験＞⁵⁾

項 目	内 容
治験の目的	健康成人男子に対する本剤単回経口投与時の安全性、耐受性及び薬物動態を検討する。
治験の種類	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与
対 象	健康成人男子（日本人）
例 数	54 例 リバビリン 200mg、400mg、600mg、800mg、1,000mg、1,200mg 各 6 例、 プラセボ 18 例
使用薬剤	本剤 200mg カプセル、プラセボカプセル
用法用量	本剤投与群： 本剤を 1～6 カプセル（リバビリンとして 200～1200mg）、200mL の水とともに経口投与した。 プラセボ投与群： プラセボカプセルを 1～6 カプセル、200mL の水とともに経口投与した。
検査項目	安全性： 精神身体症状調査、診察（問診及び身体所見）、バイタルサイン〔体温（腋窩）、脈拍、呼吸数、血圧（臥位）〕、体重、標準 12 誘導心電図検査、眼科検査〔視力検査、細隙灯検査、他覚的屈折検査（オートレフラクトメーター）、眼圧〕、臨床検査（血液学、血液生化学、血液凝固系、免疫血液学、尿） 薬物動態： 血漿中、赤血球中、血液中及び尿中リバビリン濃度

問診及び身体所見では、1,200mg 群の 1 名に頭痛が認められた。程度は軽度で、医学的処置をすることなく消失した。本剤との因果関係は「関連の可能性あり」と判定された。血液生化学検査では、200mg 群の 3 名に CPK 高値が認められたが、いずれも退院後の運動によるものと考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。また 1,000mg 群の 1 名に尿潜血及び小円形上皮細胞の増加が認められたが、退院後の長時間の立ち作業が原因と考えられ、本剤との因果関係は「多分関連なし」と判定された。バイタルサイン（体温、脈拍、呼吸数及び血圧）及び体重は生理的変動の範囲内で推移し、心電図検査（標準 12 誘導）及び眼科検査にも異常は認められなかった。以上のことから、健康成人男子（日本人）に本剤 200～1,200mg の範囲で単回経口投与した場合の忍容性は良好であった。

（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。

＜反復投与試験＞

海外試験成績より本剤を反復投与した場合、ヘモグロビン減少の副作用が高頻度に認められること、動物実験で催奇形性が報告されていること等から健康成人（日本人）での反復投与試験は実施しなかった。

(3) 用量反応探索試験⁶⁾

海外では本剤 1 日 1,000～1,200mg が臨床的な至適用量であると判断された。本剤の国内試験における至適用量は、前述の国内第 I 相単回投与試験と海外の単回投与試験の結果から日本人と白人とで薬物動態に大きな差がないことを踏まえた上で、海外の至適用量を基に設定した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

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 併用（48週間投与）での成績（国内第Ⅲ相試験：C033試験）³⁾

対象：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

試験デザイン：本剤とPEG-IFN α -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：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

主要評価項目：投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）

副次評価項目：①投与開始後24週目、投与終了時、投与終了後12週目のHCV RNA陰性化率

②投与終了時、投与終了後24週目のALT正常化

③安全性（自他覚症状、臨床検査値、有害事象）

試験結果：投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率は、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HCV RNA陰性化率を以下に示した。

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
IFN前治療効果別HCV RNA陰性化率

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

[†]：本剤（600～1,000mg/日×48週間）+PEG-IFN α -2b（1.5 μ g/kg×1回/週×48週間）

[‡]：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）

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。

（注）IFN α -2b製剤は承認整理済である。

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併用（24週間投与）での成績（国内第Ⅲ相試験：C001試験）⁷⁾

対象：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

試験デザイン：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

主要評価項目：投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）

副次評価項目：①投与開始24週時、投与終了時及び投与終了後12週時におけるHCV RNA陰性化率

②安全性

V. 治療に関する項目

試験結果：投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率は、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 HCV RNA 陰性化率を以下に示した。

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-IFN α -2b 24 週投与 [†]	本剤+IFN α -2b 24 週投与 [‡]
<10 ⁵ IU/mL	1	80% (4/5 例)	75% (3/4 例)
	2	87% (13/15 例)	100% (8/8 例)
≥10 ⁵ IU/mL	1	—	—
	2	88% (38/43 例)	73% (35/48 例)

[†]：本剤 (600~1,000mg/日×24 週間) +PEG-IFN α -2b (1.5 μ g/kg×1 回/週×24 週間)

[‡]：本剤 (600~1,000mg/日×24 週間) +IFN α -2b (600 万 IU/日×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。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

③ C 型代償性肝硬変患者における本剤と PEG-IFN α -2b 併用 (48 週間投与) での成績 (国内第Ⅲ相試験：JPC-06-320-35 試験)⁸⁾

対象：C 型代償性肝硬変患者

試験デザイン：本剤と PEG-IFN α -2b の 48 週間併用投与によるオープンラベル試験

主要評価項目：投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率

副次評価項目：安全性

試験結果：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。

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 例)
「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外	78.8% (26/33 例)
全体	40.2% (41/102 例)

[†]：本剤 (400~1000mg/日×48 週間) +PEG-IFN α -2b (1.0 μ g/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。

V. 治療に関する項目

〈インターフェロン ベータとの併用の場合〉

①IFN β の併用によるC型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験(国内第Ⅲ相試験(24週間投与の成績):532RBV01試験)

対象:「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」

試験デザイン:IFN β 1日 6.0×10^6 IUを4週間連日投与後、1日 6.0×10^6 IUを週3回20週間投与し、本剤1日600~800mgを24週間併用投与

主要評価項目:投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)

副次評価項目:安全性

試験結果:IFN β /本剤併用群と対照薬群であるIFN α -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、下記の通りであった。

対象群別ウイルス血症改善度

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

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。

(注)IFN α -2b製剤は承認整理済である。

②IFN α 製剤に不耐容のC型慢性肝炎患者を対象としたIFN β 併用試験(国内第Ⅲ相試験(48週間投与の成績):532RBV02試験)

対象: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(IFN α 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)

試験デザイン:IFN β 1日 6.0×10^6 IUを4週間連日投与後、1日 6.0×10^6 IUを週3回44週間投与し、本剤1日400~1,000mgの48週間併用投与による非盲検非対照試験

主要評価項目:投与開始24週後の投与中止率

副次評価項目:①投与開始48週後の投与中止率

②48週間投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)

試験結果: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。

V. 治療に関する項目

〈ソホスブビルとの併用の場合〉

リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験について以下に示す。[ソバルディ®錠 400mg 添付文書による]

〈ジェノタイプ 2〉

①日本人における試験成績（国内第Ⅲ相臨床試験：GS-US-334-0118）⁹⁾

対象：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
試験デザイン：リバビリンとソホスブビル（以下、SOF）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）

主要評価項目：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）

副次評価項目：①投与終了後 4 週及び 24 週に SVR を達成した被験者の割合（SVR4 及び SVR24 率）

②投与中及び投与終了後の血中 HCV RNA 動態

③投与中及び投与終了後の SOF に対する耐性ウイルスの出現

試験結果：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 率を下表に示す。

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。

V. 治療に関する項目

〈ジェノタイプ3〉

②海外第Ⅲ相臨床試験^{10), 11), 12)}

i) GS-US-334-0133 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験)¹⁰⁾

対象: 未治療又は前治療のあるジェノタイプ2又は3のC型慢性肝炎患者(代償性肝硬変患者を含む)

試験デザイン: 12週間のソホスブビル(SOF)+リバビリン投与の有効性及び安全性を検討する

第Ⅲ相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験

主要評価項目: ①投与終了後12週の持続的なウイルス陰性化(SVR12)

②安全性及び忍容性を評価

副次評価項目: ①投与終了後4週及び24週のSVR(SVR4及びSVR24)

②前治療歴に基づくSOF+RBV投与の有効性

③投与中及び投与終了後の循環血液中のHCV RNA動態

④投与中及び投与終了後のSOFに対する耐性ウイルスの出現

試験結果: SVR12率は、ジェノタイプ3の24週間投与群で85.2%(213/250例)であった。

各群における投与終了後12週のSVR(SVR12率)

	リバビリン+ソホスブビル		
	GT2 12週間 (N=73)	GT3 12週間 (N=11)	GT3 24週間 (N=250)
SVR12率	93.2% (68/73例)	27.3% (3/11例)	85.2% (213/250例)
すべてのウイルス学的不成功	6.8% (5/73例)	54.5% (6/11例)	14.0% (35/250例)
再燃	6.8% (5/73例)	54.5% (6/11例)	13.7% (34/249例)
投与期間中のウイルス学的不成功	(0/73例)	(0/11例)	0.4% (1/250例)
その他 ^{注)}	(0/73例)	18.2% (2/11例)	0.8% (2/250例)

注): SVR12を達成せずウイルス学的不成功の基準を満たさなかった患者

ジェノタイプ3の24週間投与群におけるSVR12率

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、Fibroscanの結果(>12.5kPa)若しくはフィブロテストスコア(>0.75)かつAPRIスコア(>2)を用いた。

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。

(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。

V. 治療に関する項目

ii) GS-US-334-0153 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験) ¹¹⁾

対象：未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 又は 3 の C 型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変を含む)

試験デザイン：12 週間のソホスブビル (SOF) + リバビリン投与の有効性及び安全性を検討する
第Ⅲ相多施設共同無作為非盲検試験

主要評価項目：①投与終了後 12 週の持続的なウイルス陰性化 (SVR12)

②安全性及び忍容性

副次評価項目：①投与終了後 4 週及び 24 週の SVR (SVR4 及び SVR24)

②前治療歴に基づく SOF+RBV 投与の有効性

③投与中及び投与終了後の循環血液中の HCV RNA 動態

④投与中及び投与終了後の SOF に対する耐性ウイルスの出現

試験結果：SVR12 率は、ジェノタイプ 3 のリバビリンとソホスブビル 24 週間投与群で 84.1% (153/182 例) であった。

各群における投与終了後 12 週の SVR (SVR12 率)

	リバビリン+ソホスブビル 16 週間 (N=196)			リバビリン+ソホスブビル 24 週間 (N=199)			リバビリン+ソホスブビル +ペグインターフェロン 12 週間 (N=197)		
	Total (N=196)	GT2 (N=15)	GT3 (N=181)	Total (N=199)	GT2 (N=17)	GT3 (N=182)	Total (N=197)	GT2 (N=16)	GT3 (N=181)
SVR12 率	71.9% (141/196 例)	86.7% (13/15 例)	70.7% (128/181 例)	85.4% (170/199 例)	100% (17/17 例)	84.1% (153/182 例)	92.9% (183/197 例)	93.8% (15/16 例)	92.8% (168/181 例)
すべてのウイルス 学的不成功	26.5% (52/196 例)	13.3% (2/15 例)	27.6% (50/181 例)	13.6% (27/199 例)	(0/17 例)	14.8% (27/182 例)	4.6% (9/197 例)	(0/16 例)	5.0% (9/181 例)
再燃	26.7% (52/195 例)	13.3% (2/15 例)	27.8% (50/180 例)	12.3% (24/195 例)	(0/17 例)	13.5% (24/178 例)	4.6% (9/195 例)	(0/16 例)	5.0% (9/179 例)
投与期間中のウイ ルス学的不成功	(0/196 例)	(0/15 例)	(0/181 例)	1.5% (3/199 例)	(0/17 例)	1.6% (3/182 例)	(0/197 例)	(0/16 例)	(0/181 例)
その他 ^{注)}	1.5% (3/196 例)	(0/15 例)	1.7% (3/181 例)	1.0% (2/199 例)	(0/17 例)	1.1% (2/182 例)	2.5% (5/197 例)	6.3% (1/16 例)	2.2% (4/181 例)

注)：SVR12 を達成せずウイルス学的不成功の基準を満たさなかった患者

ジェノタイプ 3 の 24 週間投与群における SVR12 率

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、Fibroscan の結果 (>12.5kPa) を用いた。

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。

(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。

V. 治療に関する項目

iii) GS-US-334-0123 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験) ¹²⁾

対象：HIVに重複感染したジェノタイプ1、2及び3のC型慢性肝炎患者（代償性肝硬変患者を含む）

試験デザイン：未治療のジェノタイプ2、3の患者ではリバビリン1,000mg/日又は1,200mg/日を1日2回とソホスブビル400mgを1日1回12週間投与、前治療のあるジェノタイプ2,3ならびに未治療のジェノタイプ1の患者では24週間投与による非盲検試験。

主要評価項目：①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）
②安全性と忍容性

副次評価項目：①投与終了後4週のSVR（SVR4）及び24週のSVR（SVR24）
②治療中及び治療中止後の循環血液中のHCV RNAの動態
③治療中及び治療中止後のSOFに対する耐性ウイルスの発現

試験結果：ジェノタイプ3の24週間投与群でのSVR12率は94.1%（16/17例）であった。

各群における投与終了後12週のSVR（SVR12率）

	リバビリン+ソホスブビル								
	12週間			24週間					
	Total GT2/3 未治療 (N=68)	GT2 未治療 (N=26)	GT3 未治療 (N=42)	Total GT2/3 既治療 (N=41)	GT2 既治療 (N=24)	GT3 既治療 (N=17)	Total GT1 未治療 (N=114)	GT1a 未治療 (N=90)	GT1b 未治療 (N=24)
SVR12率	75.0% (51/68例)	88.5% (23/26例)	66.7% (28/42例)	92.7% (38/41例)	91.7% (22/24例)	94.1% (16/17例)	76.3% (87/114例)	82.2% (74/90例)	54.2% (13/24例)
すべてのウイルス学的不成功	19.1% (13/68例)	3.8% (1/26例)	28.6% (12/42例)	4.9% (2/41例)	4.2% (1/24例)	5.9% (1/17例)	22.8% (26/114例)	17.8% (16/90例)	41.7% (10/24例)
再燃	17.9% (12/67例)	0/25例	28.6% (12/42例)	4.9% (2/41例)	4.2% (1/24例)	5.9% (1/17例)	22.1% (25/113例)	16.9% (15/89例)	41.7% (10/24例)
投与期間中のウイルス学的不成功	1.5% (1/68例)	3.8% (1/26例)	0/42例	0/41例	0/24例	0/17例	0.9% (1/114例)	1.1% (1/90例)	0/24例
その他 ^{注)}	5.9% (4/68例)	7.7% (2/26例)	4.8% (2/42例)	2.4% (1/41例)	4.2% (1/24例)	0/17例	0.9% (1/114例)	0/90例	4.2% (1/24例)

注)：SVR12を達成せずウイルス学的不成功の基準を満たさなかった患者

ジェノタイプ3の24週間投与群におけるSVR12率

対象	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、フィブロテストスコア (>0.75) かつAPRIスコア (>2) を用いた。

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。

(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。

V. 治療に関する項目

〈ジェノタイプ3又はジェノタイプ4〉

③海外第Ⅲ相臨床試験¹³⁾

GS-US-334-0124 試験（海外第Ⅲ相臨床試験）¹³⁾

対象：HIVに重複感染したジェノタイプ1、2、3及び4のC型慢性肝炎患者（代償性肝硬変患者を含む）

試験デザイン：未治療のジェノタイプ2の患者ではリバビリン1,000mg/日又は1,200mg/日を1日2回とソホスブビル400mgを1日1回12週間投与、前治療のあるジェノタイプ2,3ならびに未治療のジェノタイプ1,3,4の患者では24週間投与による非盲検試験

主要評価項目：①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）
②安全性及び忍容性

副次評価項目：①投与終了後4週及び24週のSVR（SVR4及びSVR24）

②投与中及び投与終了後の循環血液中のHCV RNA動態

③投与中及び投与終了後のSOFに対する耐性ウイルスの出現

試験結果：ジェノタイプ3の24週間投与でのSVR12率は未治療の患者で91.2%（52/27例）、前治療のある患者で85.7%（42/49例）、全体で88.7%（94/106例）であった。

各群における投与終了後12週のSVR（SVR12率）

	リバビリン+ソホスブビル					
	24週間 GT1 未治療	12週間 GT2 未治療	24週間 GT2 既治療	24週間 GT3 未治療	24週間 GT3 既治療	24週間 GT4 未治療
SVR12率	84.8% (95/112例)	89.5% (17/19例)	83.3% (5/6例)	91.2% (52/57例)	85.7% (42/49例)	83.9% (26/31例)
すべてのウイルス学的不成功	12.5% (14/112例)	5.3% (1/19例)	16.7% (1/6例)	7.0% (4/57例)	14.3% (7/49例)	16.1% (5/31例)
再燃	12.5% (14/112例)	5.3% (1/19例)	16.7% (1/6例)	7.0% (4/57例)	12.2% (6/49例)	16.1% (5/31例)
投与期間中のウイルス学的不成功	(0/112例)	(0/19例)	(0/6例)	(0/57例)	2.0% (1/49例)	(0/31例)
その他 ^{注)}	2.7% (3/112例)	5.3% (1/19例)	(0/6例)	1.8% (1/57例)	(0/49例)	(0/31例)

注)：SVR12を達成せずウイルス学的不成功の基準を満たさなかった患者

ジェノタイプ3又は4の24週間投与群におけるSVR12率

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、Fibroscanの結果(>12.5kPa)若しくはフィブロテストスコア(>0.75)かつAPRIスコア(>2)を用いた。

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。

(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。

V. 治療に関する項目

〈ジェノタイプ 4〉

④海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験

i) GS-US-334-0114 試験 (海外第Ⅱ相臨床試験)

対象: 未治療及び前治療のあるジェノタイプ 4 の C 型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者を含む)

試験デザイン: リバビリン 1,000mg/日又は 1,200mg/日を 1 日 2 回とソホスブビル 400mg を 1 日 1 回 12 週間又は 24 週間投与による第Ⅱ相ランダム化オープンラベル試験

主要評価項目: ①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)
②安全性及び忍容性

副次評価項目: ①投与終了後 4 週及び 24 週の SVR (SVR4 及び SVR24)

②投与中及び投与終了後の循環血液中の HCV RNA 動態

③投与中及び投与終了後の SOF に対する耐性ウイルスの出現

試験結果: 24 週間投与群での SVR12 率は 93.1% (27/29 例) であった。

各群における投与終了後 12 週の SVR (SVR12 率)

	GT4 リバビリン+ソホスブビル			
	12 週 (n=31)		24 週 (n=29)	
	SVR12 率	67.7% (21/31 例)		93.1% (27/29 例)
	未治療 78.6% (11/14 例)	既治療 58.8% (10/17 例)	未治療 100% (14/14 例)	既治療 86.7% (13/15 例)
すべてのウイルス学的不成功	32.3% (10/31 例)		6.9% (2/29 例)	
再燃	29.0% (9/31 例)		6.9% (2/29 例)	
投与期間中のウイルス学的不成功	3.3% (1/31 例)		(0/29 例)	
その他 ^{注)}	(0/31 例)		(0/29 例)	

注): SVR12 を達成せずウイルス学的不成功の基準を満たさなかった患者

ジェノタイプ 4 の 24 週間投与群における SVR12 率

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、若しくはフィブロテストスコア (>0.75) かつ APRI スコア (>2) を用いた。

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。

(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。

V. 治療に関する項目

ii) GS-US-334-0138 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験)

対象: 未治療及び前治療のあるジェノタイプ 4 の C 型慢性肝炎患者 (代償性肝硬変患者を含む)

試験デザイン: リバビリン 1,000mg/日又は 1,200mg/日を 1 日 2 回投与とソホスブビル 400mg を 1 日 1 回 12 週間又は 24 週間投与による第Ⅲ相ランダム化オープンラベル試験

主要評価項目: ①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)

②安全性及び忍容性

副次評価項目: ①投与終了後 4 週及び 24 週の SVR (SVR4 及び SVR24)

②投与中及び投与終了後の循環血液中の HCV RNA 動態

③投与中及び投与終了後の SOF に対する耐性ウイルスの出現

試験結果: 24 週間投与群での SVR12 率は 90.2% (46/51 例) であった。

各群における投与終了後 12 週の SVR (SVR12 率)

	GT4			
	リバビリン+ソホスブビル			
	12 週 (n=31)		24 週 (n=29)	
SVR12 率	76.9% (40/52 例)		90.2% (46/51 例)	
	未治療 84.0% (21/25 例)	既治療 70.4% (19/27 例)	未治療 91.7% (22/24 例)	既治療 88.9% (24/27 例)
すべてのウイルス学的不成功	23.1% (12/52 例)		7.8% (4/51 例)	
再燃	23.1% (12/52 例)		7.8% (4/51 例)	
投与期間中のウイルス学的不成功	(0/52 例)		(0/52 例)	
その他 ^{注)}	(0/52 例)		1.9% (1/52 例)	

注): SVR12 を達成せずウイルス学的不成功の基準を満たさなかった患者

ジェノタイプ 4 の 24 週間投与群における SVR12 率

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、Fibroscan の結果 (>12.5kPa) 若しくはフィブロテストスコア (>0.75) かつ APRI スコア (>2) を用いた。

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。

(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。

V. 治療に関する項目

〈ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合〉

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬（DAA）による治療歴を有する患者に対する日本人における試験成績
（国内第Ⅲ相臨床試験：GS-US-342-3921 試験）¹⁴⁾

対象：DAA による治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者
試験デザイン：本剤とソホスブビル・ベルパタスビル配合剤 12 週間又は 24 週間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）

主要評価項目：①投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR12）

②安全性及び忍容性

副次評価項目：①投与終了後 4 週時点及び 24 週時点の持続的ウイルス陰性化（SVR4 及び SVR24）

②ウイルス学的治療不成功の割合

③投与期間中及び投与終了後の血液中 HCV RNA 動態

④投与期間中及び投与終了後の SOF 及びベルパタスビル配合剤（以下、VEL）に対する耐性ウイルスの出現

試験結果：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下表に示す。[エプクルーサ®配合錠の添付文書による]

全体及び部分集団における 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)

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 (>12.5kPa) 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) IFN α-2b 製剤は承認整理済である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①IFN α -2b併用での製造販売後調査

本剤とIFN α -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 \pm 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)
\geq 10 ⁵ IU/mL	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

- ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ②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。
- ③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。

（注）IFN α -2b製剤は承認整理済である。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プリンヌクレオシドアナログ

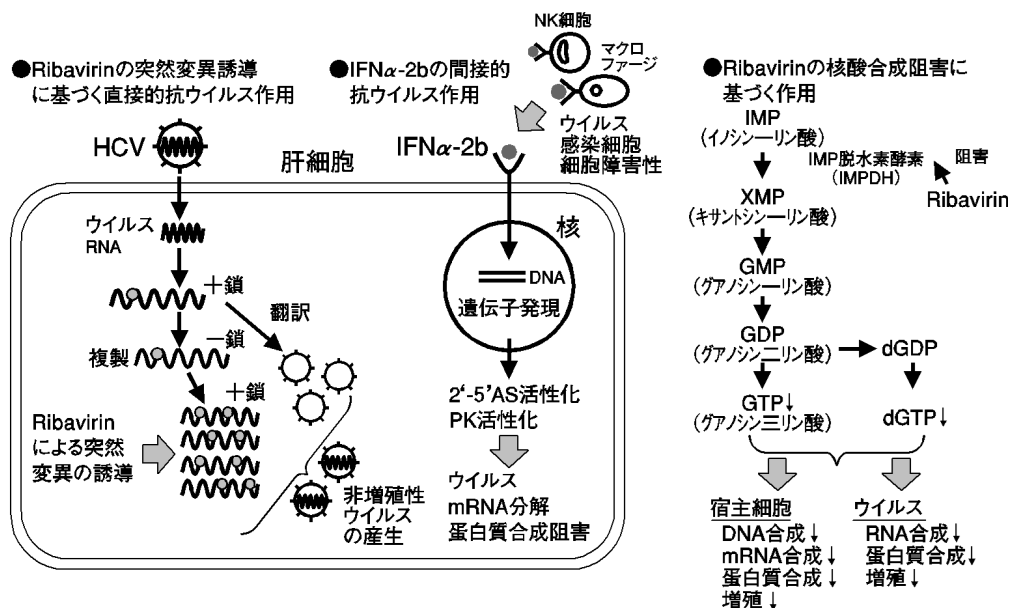
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{15),16)}

リバビリンは HCV の代替ウイルス感染系において抗ウイルス作用を示し、その作用は PEG-IFN α -2b との併用により相乗的に増強された。また、リバビリン及び PEG-IFN α -2b に対する耐性ウイルスの発現の可能性は低いと考えられた。

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 RTP (リバビリン三リン酸) に代謝され、①HCV 及び BVDV (ウシウイルス性下痢症ウイルス) 由来 RdRp (RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ) による RNA への GTP の取込みを抑制し、②HCV 由来 RdRp の基質として認識され RNA に誤って取り込まれることが示された。また、③リバビリンは同じ RNA ウイルスであるポリオウイルスに対してゲノムの RNA に突然変異を誘導することが報告されている。これらの成績から、リバビリンは HCV のゲノムに突然変異を誘導し、ゲノムを不安定にすることにより抗ウイルス作用を示すと考えられた。



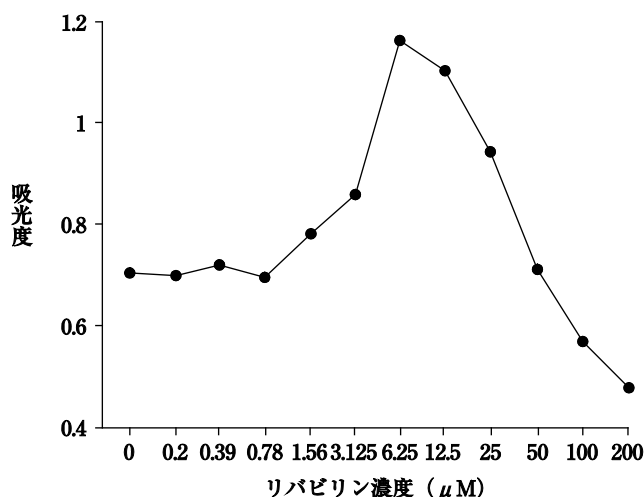
リバビリン及び PEG-IFN α -2b の抗 HCV 作用における作用機序 (推定)

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

＜抗 HCV 作用（HCV 近縁ウイルスに対する抗ウイルス作用）＞^{15),16)}

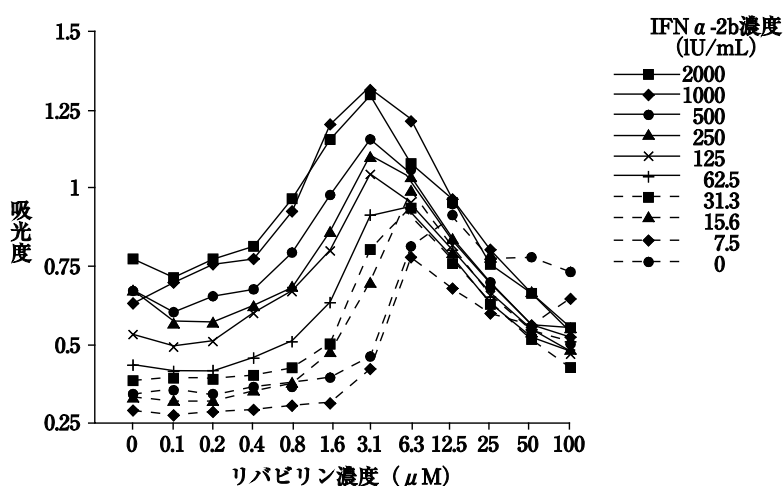
HCV の近縁ウイルスである BVDV に対してリバビリンは単独で抗ウイルス作用を示し、細胞傷害の抑制が最大となる至適濃度は 6.25 μ M (1.5 μ g/mL)、IC₅₀ 値は 3 μ M (0.7 μ g/mL) であった。12.5 μ M (3.1 μ g/mL) 以上の濃度では、リバビリンの細胞増殖抑制作用による生細胞数の減少がみられた。



吸光度はウイルス感染による細胞傷害から逃れた細胞の割合を示す。

BVDV 感染 MDBK 細胞培養系でのリバビリンの抗ウイルス作用

リバビリンと IFN α -2b とを併用した場合はリバビリンの抗ウイルス作用が増強され、その増強作用は相乗的であった。一方、リバビリンと IFN α -2b とを併用してもリバビリンの細胞増殖抑制作用は増強されなかった。

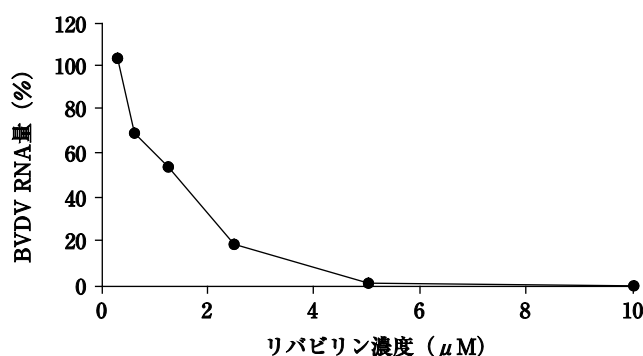


BVDV 感染 MDBK 細胞培養系でのリバビリン/IFN α -2b 併用時の抗ウイルス作用

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

VI. 薬効薬理に関する項目

また、リバビリンは BVDV RNA 量を減少させ、その IC₅₀ 値は 1.5 μ M (0.4 μ g/mL) であり、BVDV RNA 量の推移からも BVDV 感染 MDBK 細胞培養系における抗ウイルス作用が確認された。



BVDV 感染 MDBK 細胞培養系での BVDV RNA 量に及ぼすリバビリンの影響

<リバビリン及び IFN α -2b に対する耐性ウイルスの出現>¹⁷⁾

抗ウイルス剤の作用を再現性よく評価できる HCV 感染細胞培養系が確立されていないため、リバビリンが HCV の耐性ウイルスの出現を誘導するかどうかを検討することはできなかった。このため文献検索した結果、*in vitro* 又は *in vivo* でリバビリンに対する耐性ウイルスの発現が誘導されたとの報告はなかった。また、IFN 未治療 C 型慢性肝炎患者に本剤及び IFN α -2b を併用投与しても、投与期間中の血清 HCV RNA 量の再増加はみられず、本剤投与による耐性ウイルス又は増殖能の強いウイルスが出現する可能性は低いと考えられた。

IFN 未治療 C 型慢性肝炎患者における本剤及び IFN α -2b を併用投与した際の
血清 HCV RNA 量の再増加率

薬物	投与期間	投与期間中の血清 HCV RNA 量の再増加率 (例数)
IFN α -2b+プラセボ	48 週間	14% (54/390)
IFN α -2b+本剤		9% (28/316)

IFN α -2b : 300 万 IU/日、週 3 回皮下投与

本剤 : 1,000 又は 1,200mg/日、連日経口投与

両薬剤が 80%以上投与、服薬率 80%以上、投与期間 80%以上投与された患者集団について評価

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

VI. 薬効薬理に関する項目

＜ソホスブビル[®]の海外第Ⅱ相臨床試験のウイルス学的統合解析＞¹⁸⁾

野生型 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 50%効果濃度 (EC₅₀) は、それぞれ 26.1、6.6、8.3、2.6、6.7、6.2、1.5 及び 7.1 µmol/L であり、リバビリンは HCV ジェノタイプ 3~6 に対しても 1 及び 2 と同程度の抗 HCV 活性を示した。また、いずれのジェノタイプでも、ソホスブビルに耐性の S282T 変異型ではリバビリンの EC₅₀ が 0.1~0.4 倍に低下し、リバビリンに対する感受性が増大した。

ソホスブビル及びリバビリンに対する野生型及び S282T 変異型の感受性

GT	NS5B 耐性変異	増殖力 (%野生型と 比較して)	EC ₅₀		EC ₅₀ 倍率変化 (vs. 野生型)	
			ソホスブビル (nM)	リバビリン (µM)	ソホスブビル	リバビリン
1a	野生型	100	30.2±7.1	26.1±7.3		
	S282T	1.3±0.3	253.5±0.5	3.8±1.7	8.4	0.1
1b	野生型	100	21.5±9.4	6.6±3.7		
	S282T	8.4±1.6	189.2±76.2	1.6±1.1	8.8	0.2
2a	野生型	100	146.8±126.2	8.3±3.3		
	S282T	11.2±1.2	346.1±312.6	0.6±0.3	2.4	0.1
2b	野生型	100	13.3±4.7	2.6±2.4		
	S282T	11.3±1.5	215.6±84.1	0.6*	16.2	0.2
3a	野生型	100	33.9±6.3	6.7±7.2		
	S282T	11.3±1.2	117.1±10.2	1±0.7	3.5	0.2
4a	野生型	100	35.8±6.1	6.2±5.8		
	S282T	5.3±0.7	217.5±35.8	0.6±0.5	6.1	0.1
5a	野生型	100	21.9±2.3	1.5±0.33		
	S282T	3.2±0.5	425±80.8	0.6±0.01	19.4	0.4
6a	野生型	100	45.5±8.1	7.1±1.8		
	S282T	4.7±0.6	—	—	—	—

※：n=1 のため標準偏差はなし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

血漿（又は血清）中未変化体濃度は LC-MS/MS で測定した。本法における定量下限は 0.05 μ g/mL であった。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

< 単回投与（日本人） >⁵⁾

健康成人男性（日本人、6名、年齢：20～37歳）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。

健康成人男性（日本人、n=6）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際の血漿中リバビリン濃度推移の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	AUC (μ g \cdot hr/mL)		Lag time [†] (hr)	$t_{1/2}$ (hr) [†]			Vd/F [†] (L)	CL/F [†] (L/hr)
			0-t	0- ∞		K_a	α	β		
200	1.4 (35)	0.272 (50)	1.21 (67)	4.84 [‡] (-)	-	-	-	31.0 [§] (54)	-	-
400	1.5 (37)	0.409 (45)	4.74 (33)	6.88 (22)	0.15 (117)	0.36 (77)	1.99 (100)	32.3 (65)	2,144 (28)	58.8 (30)
600	2.2 (43)	0.520 (37)	9.26 (15)	12.7 (20)	0.18 (115)	0.87 (59)	1.56 (52)	33.3 (28)	2,259 (30)	53.1 (12)
800	1.8 (24)	0.780 (48)	10.4 (45)	13.7 (45)	0.23 (53)	0.93 (38)	0.95 (40)	28.3 (34)	2,510 (57)	76.3 (58)
1,000	1.6 (31)	0.736 (49)	14.0 (17)	21.3 (17)	0.27 (36)	0.61 (60)	2.36 (106)	48.7 (42)	3,008 (28)	50.7 (25)
1,200	1.7 (24)	0.789 (30)	13.1 (21)	17.0 (16)	0.33 (82)	0.44 (54)	2.60 (104)	32.8 (24)	3,098 (26)	75.9 (15)

6名の平均値 (%CV)

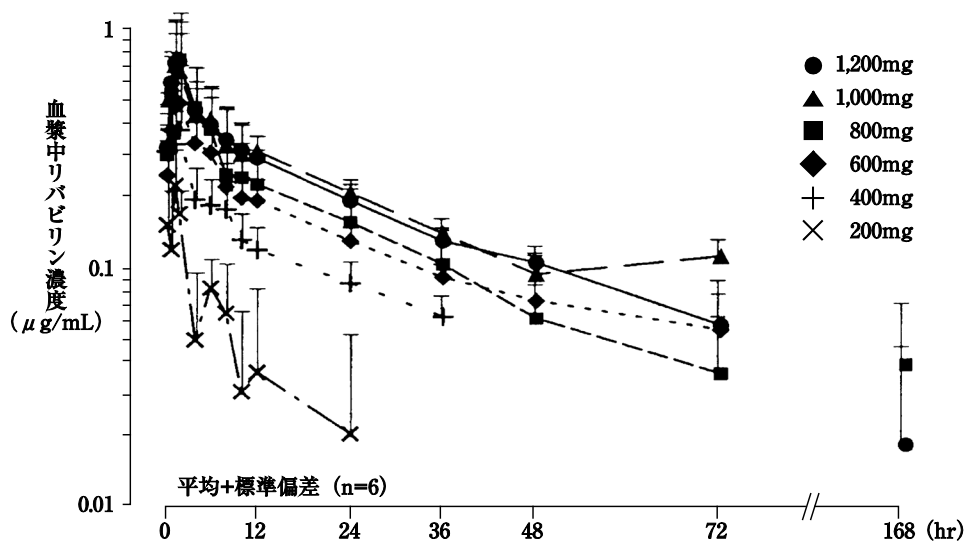
[†] : 2-Compartment model analysis

[‡] : n=2

[§] : モデルに依らない解析により算出した $t_{1/2\lambda z}$

- : 算出せず

VII. 薬物動態に関する項目

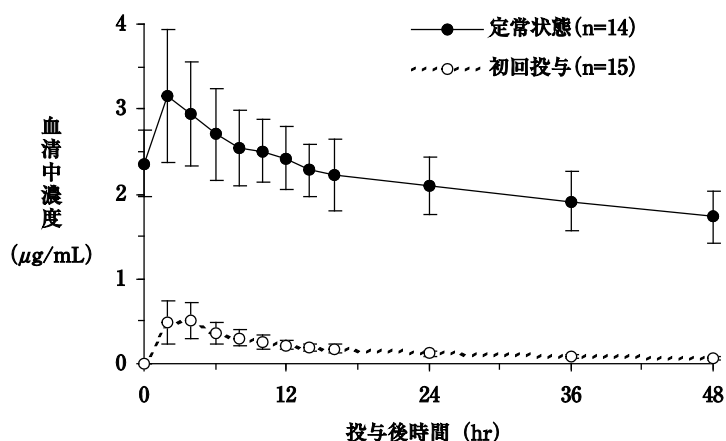


健康成人男性（日本人、n=6）に本剤 200、400、600、800、1,000 または 1,200mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中リバビリン濃度推移

(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。

<反復投与（日本人）>^{19),20)}

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清中未変化体濃度を以下の図表に示した。血清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¹⁹⁾。



C 型慢性肝炎患者における血清中濃度（平均値±標準偏差）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

C型慢性肝炎患者における薬物動態パラメータ

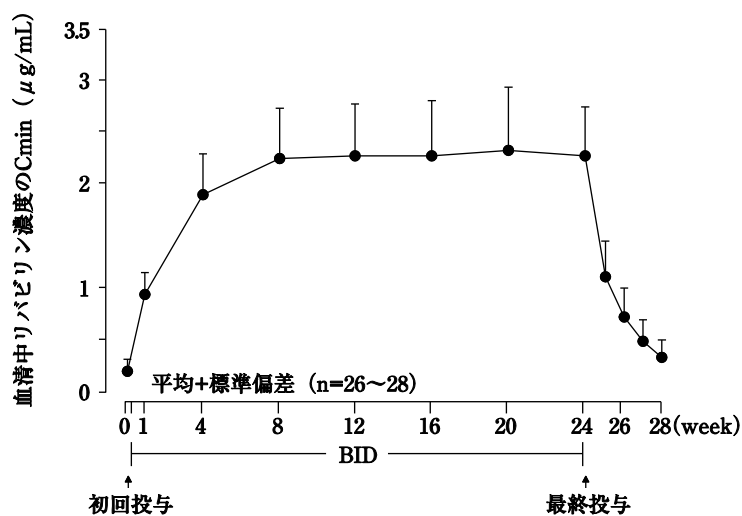
	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{0-12hr} [†] (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
定常状態 (N=14) [‡]	3.00	3.33	2.42	32.5	286	12.7 [§]	5,374 [§]
初回投与 (N=15)	3.33	0.604	0.221	4.02	27.1	37.8	1,472
累積係数		6.53 [§]	12.2 [§]	9.42 [§]			

†：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 名）を含む。

§：上記減量症例を含まない 11 名の平均

男女の C 型慢性肝炎患者（日本人、28 名、年齢：28～60 歳）に IFN α-2b 600 万 IU/回；2 週間は週 6 回投与＋600 万 IU/回；22 週間は週 3 回投与筋肉内投与との併用下で本剤 400mg を 1 日 2 回（800mg/日）24 週間 朝夕食後に反復経口投与したときの、血清中未変化体濃度のトラフ値（C_{min}）は、投与開始後 8 週目までに定常状態に到達した。初回投与時及び定常状態（最終投与時）における C_{max} はそれぞれ 0.657 及び 2.75μg/mL、C_{min} はそれぞれ 0.206 及び 2.20μg/mL、AUC_{0-12hr} はそれぞれ 4.27 及び 29.0μg・hr/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 11.7 及び 789μg・hr/mL であり、C_{max}、C_{min} 及び AUC_{0-12hr} について算出した累積係数（R）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²⁰⁾。



男女の C 型慢性肝炎患者（日本人、n=28）に本剤 400mg を IFN α-2b との併用により 1 日 2 回（800mg/日）、食後に反復経口投与した際の各回投与直前並びに最終投与後 7 日毎に測定した血清中リバビリン濃度

VII. 薬物動態に関する項目

C型慢性肝炎患者の薬物動態パラメータ

	減量症例	N	T _{max}	C _{max}	C _{12hr}	t _{1/2λz}	AUC(μg·hr/mL)			CL/F	Vd/F
			(hr)	(μg/mL)	(μg/mL)	(hr)	0-t	0-12hr	0-∞	(L/hr)	(L)
初回	なし	28	2.89 (30)	0.657 (31)	0.206 (41)	29.3 (32)	8.73 (30)	4.27 (27)	11.7 (20)	35.3 (18)	1470 (29)
最終	併合 [†]	27	4.12 (104)	2.75 (21)	2.20 (22)	291 (15)	639 (30)	29.0 (21)	789 (33)	—	—
	除外 [‡]	18	4.62 (111)	2.90 (19)	2.33 (20)	305 (13)	694 (28)	30.5 (19)	871 (30)	13.5 (18)	5943 (22)
R [§]		18		5.24 (30)	14.2 (27)			8.11 (20)			

平均値 (%CV)

CL/F：全身クリアランス

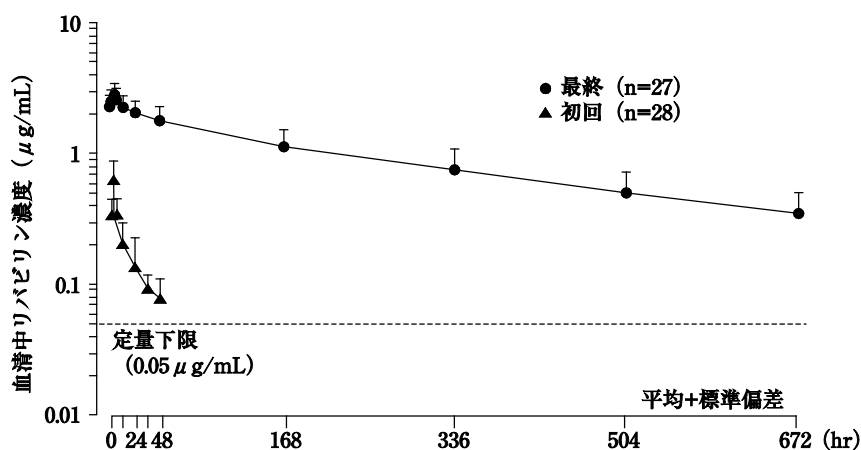
Vd/F：末端排泄相に基づく見かけの分布容積

†：投与期間の途中から朝食後服用量のみ 400mg→200mg に減量した 9 名を含む値

‡：上記の減量症例を含まない値

§：最終/初回比として個別別に算出（減量症例を含まず）

—：減量症例について最終投与時の CL/F 及び Vd/F を算出することは不可能であった。



男女の C 型慢性肝炎患者（日本人、n=28）に本剤 400mg を IFN α -2b との併用により 1 日 2 回（800mg/日）、食後に反復経口投与した際の初回（1 週目）及び最終（24 週目）投与後の血清中リバビリン濃度推移

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

< 静脈内投与時 >²¹⁾

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（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。

(3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

< 食事の影響 >²²⁾

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（外国人データ）。

< 併用薬の影響 >

(1) チトクロム P450 系への影響

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照

(2) PEG-IFN α -2b 併用の影響²³⁾

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-IFN α -2b 0.35、0.7 又は 1.4 μ g/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（外国人データ）。

(3) 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響²⁴⁾

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（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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{6),20)}

本剤をヒトに単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移は 2-コンパートメントモデル（ラグタイムのある 1 次吸収モデル）によって記述することが可能である。

しかしながら、C 型慢性肝炎患者（日本人）に反復経口投与した際、薬物動態が定常状態に達した時の消失半減期は初回投与時の約 10 倍に延長し（29.5 時間→291 時間）、ディープコンパートメントの関与が示唆された。

従って、反復投与時の定常状態における薬物速度論的パラメータは、モデルに依存しない方法で算出した。

(2) 吸収速度定数⁵⁾

健康成人男子（日本人、6名、年齢：20～37歳）に本剤 400mg を空腹時に単回経口投与した際、2-コンパートメントモデルに当てはめて算出した吸収速度定数は 9.25hr^{-1} 、吸収相の半減期は 0.36 時間であった。

（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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数²⁰⁾

男女の C 型慢性肝炎患者（日本人、28 名、年齢：28～60 歳）にインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用下で本剤 400mg を 1 日 2 回 24 週間（800mg/日）朝夕食後に反復経口投与した際、定常状態における末端排泄相の消失速度定数は 0.00243hr^{-1} 、消失半減期は 291 時間であった。

(4) クリアランス²⁰⁾

男女の C 型慢性肝炎患者（日本人、28 名、年齢：28～60 歳）にインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用下で本剤 400mg を 1 日 2 回 24 週間（800mg/日）朝夕食後に反復経口投与した際、定常状態における見かけの全身クリアランスは 13.5L/hr であった。

(5) 分布容積²⁰⁾

男女の C 型慢性肝炎患者（日本人、28 名、年齢：28～60 歳）にインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用下で本剤 400mg を 1 日 2 回 24 週間（800mg/日）朝夕食後に反復経口投与した際、定常状態における見かけの分布容積は 5943L であった。

(6) その他

該当しない

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ²¹⁾

健康成人男子（外国人、6 名、年齢：22～44 歳）に本剤 400mg を空腹時に経口投与した際の AUC、並びに水溶液として 150mg を静脈内投与した際の AUC の比較によって算出した絶対バイオアベイラビリティは 64% であった。

（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。

吸収率^{5),25),26)}

本剤の吸収速度は速く（吸収速度定数： 9.25hr^{-1} ）、ヒトにおける ^{14}C -リバビリン経口投与時の糞中放射能排泄率が投与量の 12% 程度であったことから、消化管吸収率は少なくとも 88% と考えられた。リバビリンの吸収部位は上位小腸であり、そこに局在する N1 ナトリウム依存性ヌクレオシドトランスポーターによる能動輸送が関与している。ヒトにおける腸肝循環の程度は明らかではないが、ラットに ^{14}C -リバビリンを経口投与した際、胆汁中への放射能排泄率が非常に低い値（0.771% of dose）であったことから、腸肝循環の関与は殆どないと考えられた。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性²⁷⁾

ヒトでの該当資料なし

雌雄ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液 20mg/kg を非絶食下で単回経口投与した際、雌雄いずれにおいても脳への放射能の移行が認められ、リバビリン又は代謝物の血液—脳関門通過性が示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性²⁸⁾

ヒトでの該当資料なし

妊娠 18 日目のラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液 20mg/kg を絶食下で単回経口投与した際、母体組織中放射能の最高濃度到達時間は投与後 2~8 時間であり、子宮、胎盤及び羊膜では血漿とほぼ同等の値を示した。胎児組織中放射能の最高濃度到達時間は投与後 8 時間であり、いずれの組織とも母体血漿中放射能濃度とほぼ同等、又は 2 倍程度高値を示した。以上のことから、リバビリン又は代謝物の高い胎盤通過性が示唆された。

(3) 乳汁への移行性²⁹⁾

ヒトでの該当資料なし

分娩後 11 日目の授乳中ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液 20mg/kg を非絶食下で単回経口投与した際、リバビリン又は代謝物の乳汁移行性が確認された。血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比（乳汁／血漿）は、投与後 0.5、2、4、8 及び 24 時間でそれぞれ 0.55、0.68、0.62、0.77 及び 1.3 であり、リバビリン又は代謝物の乳汁中への移行性が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性^{25),27)}

〈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が赤血球中に存在しているものと推察された²⁵⁾（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。

〈組織内分布（ラット）〉

雌雄ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液 20mg/kg を 1 日 1 回 21 日間、非絶食下で反復経口投与した際、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、消化管以外では肝臓で最も高く、次いで腎臓及び心臓で高濃度の放射能が認められ、筋肉、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱及び骨髄では比較的高値を示した。生殖器官以外の組織では、放射能の分布及び消失パターンに明らかな性差は認められなかった²⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率³⁰⁾

リバビリンをヒト血漿に添加した際 (*in vitro*)、血漿蛋白への結合は認められず、非結合率はほぼ100%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{31), 32), 33), 34)}

リバビリンは組織細胞中でリン酸化され、代謝物として3種類のリン酸化体 (mono-, di-及び tri-phosphate ; それぞれ RMP、RDP 及び RTP) を生じるが、これらリン酸化体は細胞外 (血漿、尿) には存在しない。体内からのリバビリンの消失に直接関係するもう一方の代謝経路は「脱リボシル化→アミド加水分解」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 (R₁TCOOH) 及び 1*H*-1,2,4-Triazole-3-carboxylic acid (TCOOH) が同定されている。

代謝部位について直接検討したデータはないが、「リン酸化」及び「脱リボシル化→アミド加水分解」は、いずれも全身のあらゆる臓器・組織で起こり得ると考えられる。

健康成人男性 (外国人) に ¹⁴C-リバビリンカプセル 604mg を空腹時に単回経口投与した際、尿中放射能に占める未変化体の割合は 19.4%、TCONH₂ 及び R₁TCOOH の割合がそれぞれ 55.3%及び 24.4%であった。

(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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{35), 36)}

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合²¹⁾

ヒトにおいて、絶対バイオアベイラビリティ (64%) が ¹⁴C-リバビリン経口投与時の糞中放射能排泄率 (12%) から推定される消化管吸収率 (88%) より若干低い値を示したことから、本剤の作用部位である肝臓での初回通過時の取り込みが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

BVDV 感染 MDBK 細胞培養系を用い、リバビリンの6種類の代謝物のうち、リン酸化体を除く3種類 (TCONH₂、R₁TCOOH 及び TCOOH) について薬理作用を検討した結果、いずれも抗ウイルス作用を示さなかった。また、ヒト末梢血単核細胞及びヒト肝細胞癌細胞株 HepG2 細胞を用いて細胞増殖抑制作用を検討した結果、いずれも 200μM までの濃度範囲で増殖を抑制しなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄^{5),25)}

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は腎排泄を介する尿中排泄である。

(2) 排泄率

健康成人男性（日本人、各群 6 名、年齢：20～37 歳）に本剤 200、400、600、800、1000 及び 1200mg を空腹時に単回経口投与した際の 0-72 時間における累積尿中未変化体排泄率は、200～1200mg の各用量群においてそれぞれ投与量の 15.9、10.5、8.3、9.9、9.0 及び 7.7%であった⁵⁾。

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際、投与後 14 日目までの尿及び糞中への累積放射能排泄率はそれぞれ 61.0%及び 12.4%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²⁵⁾（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。

〈胆汁中排泄〉

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³⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析³⁸⁾：

人工透析依存の慢性腎不全患者（外国人、6 名、年齢：27～55 歳）に本剤 400mg を空腹時単回経口投与後 7～10 時間に人工透析を実施した場合、透析区間（投与後 7～10 時間）における静・動脈間の血漿中未変化体濃度について明らかな差は認められず、血漿中未変化体濃度は本質的には人工透析による影響を受けないと考えられた。人工透析依存の腎不全患者では、未変化体は尿中に殆ど排泄されなかったが（0-48 時間における累積排泄率：0.30% of dose）、人工透析クリアランス（4.04L/hr）は、軽度腎障害患者（CL_{cr}：61～90mL/min）の腎クリアランス（4.31L/hr）とほぼ同様の値であった。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

（注）本剤は、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には投与禁忌である。

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者³⁹⁾

健康成人（クレアチニンクリアランス、以下、 CL_{cr} ： ≥ 90 mL/分）又は軽度（ CL_{cr} ： $61\sim 90$ mL/分）、中等度（ CL_{cr} ： $31\sim 60$ mL/分）及び重度（ CL_{cr} ： $10\sim 30$ mL/分）の慢性腎機能障害患者（18名、各群6名、年齢：27～64歳）に本剤400mgを空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ0.630、0.821、0.732及び1.16 μ g/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ9.65、17.5、20.4及び31.7 μ g \cdot hr/mLであった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} については、腎機能障害の重症度に依存的な上昇が認められ、重症患者のAUCで健康成人の約3倍の上昇が認められた。また、腎機能障害患者では、クレアチニ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（外国人データ）。

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

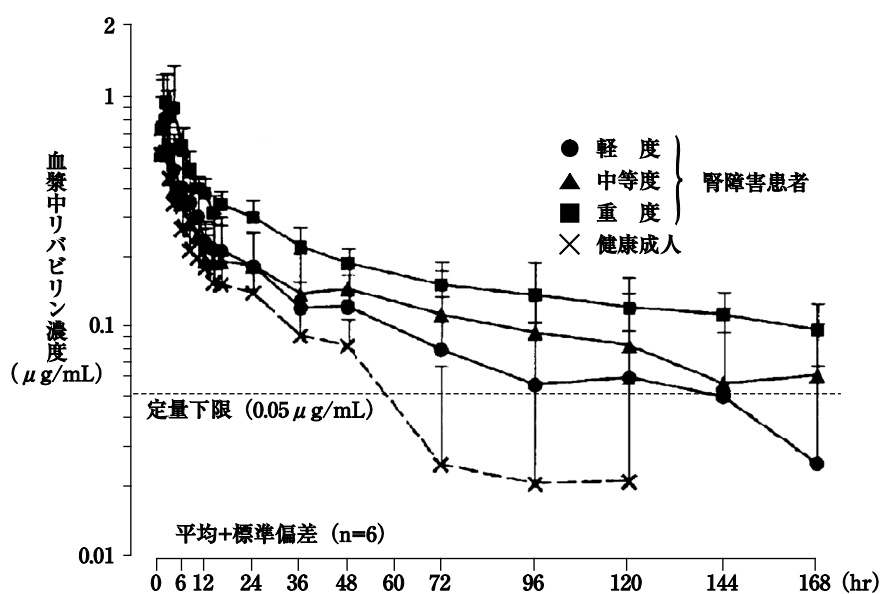
	腎機能障害	CL_{cr}	患者数	T_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	CL/F	CL_r
		(mL/分)		(hr)	(μ g/mL)	(μ g \cdot hr/mL)	(L/hr)	(L/hr)
健康成人	正常	≥ 90	6名	2.00 (37)	0.630 (64)	9.65 (57)	53.2 (50)	7.74 (33)
腎障害患者	軽度	61～90	6名	2.00 (55)	0.821 (48)	17.5 (44)	29.8 (71)	4.31 (55)
	中等度	31～60	6名	1.17 (35)	0.732 (63)	20.4 (54)	24.2 (49)	2.15 (58)
	重度	10～30	6名	2.17 (45)	1.16 (29)	31.7 (19)	13.0 (17)	0.696 (31)

6名の平均値 (% CV)

CL_{cr} ：クレアチニンクリアランス

CL/F ：全身クリアランス

CL_r ：腎クリアランス



CL_{cr} の低下した慢性腎障害患者、又は健康成人に本剤の400mgを空腹時に単回経口投与した際のリバビリン濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

人工透析依存の慢性腎不全患者の人工透析未実施患者、人工透析実施患者（6名、年齢：27～55歳）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（ $CL_{hd}=4.04L/hr$ ）はクレアチニンクリアランスが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）。

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

人工透析依存の慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ

人工透析	T_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	CL/F	CL_{hd} ^{注)}
	(hr)	($\mu g/mL$)	($\mu g \cdot hr/mL$)	(L/hr)	(L/hr)
未実施	3.00 (74)	0.927 (50)	15.4 (60)	33.4 (53)	—
実施	2.00 (22)	0.640 (35)	10.4 (28)	41.2 (27)	4.04 (68)

6名の平均値（%CV）

注)：透析クリアランス

(注1) 本剤は、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には投与禁忌である。

(注2) 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。

(2) 肝機能障害患者⁴⁰⁾

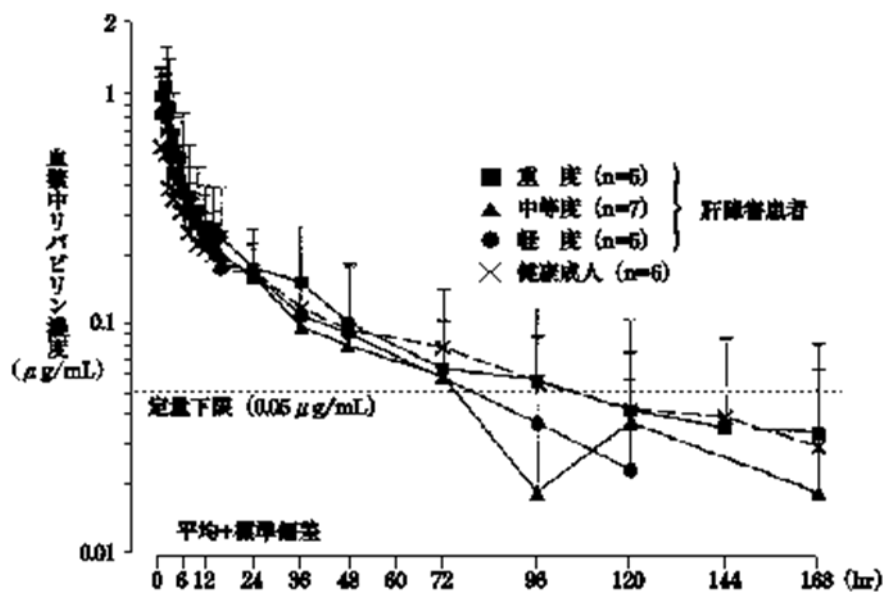
健康成人（6名）、又は軽度（5名）、中等度（7名）及び重度（5名）の慢性肝機能障害患者（17名、年齢：41～57歳）に本剤600mgを空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ0.643、0.886、1.05及び1.27 $\mu g/mL$ 、 AUC_{0-t} はそれぞれ15.2、13.0、14.2及び18.4 $\mu g \cdot hr/mL$ であった。肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じた C_{max} の上昇が認められたが、 T_{max} 及び AUC_{0-t} については明らかな変化は認められなかった（外国人データ）。

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}	C_{max}	AUC ($\mu g \cdot hr/mL$)	
			(hr)	($\mu g/mL$)	0-72hr	0-t
健康成人	正常	6名	1.33 (39)	0.643 (37)	10.9 (29)	15.2 (40)
肝障害患者	軽度	5名	1.60 (56)	0.886 (43)	11.3 (54)	13.0 (74)
	中等度	7名	1.29 (38)	1.05 (26)	12.3 (25)	14.2 (38)
	重度	5名	1.60 (34)	1.27 (33)	14.5 (57)	18.4 (75)

平均値（%CV）

VII. 薬物動態に関する項目



軽度、中等度及び重度の慢性肝障害患者、又は健康成人に
本剤 600mg を空腹時に単回経口投与した際のリバビリン濃度推移

(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。

11. その他

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 ヶ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]

(解説)

本剤のヒト胎児への影響に関する報告はないが、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すること。

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る。本剤の投与に際して、安全性を確保する上で守るべき注意事項を本項に記載した。

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る。

- ・ 1.0mg/kg/日以上での投与で、ラット、ウサギに催奇形性作用^{41)、42)}
- ・ 10mg/kg/日の投与で、ラットに胚・胎児致死作用⁴¹⁾
- ・ 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⁴³⁾

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る。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 ヶ月間^{註)}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すること。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すること。

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。

注) : 本剤と IFN α -2b 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 ヶ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る。したがって、投与終了後少なくとも 6 ヶ月間は避妊するよう注意喚起している。

2. 禁忌内容とその理由

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胚・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、ビダラビン等）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。〕〔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〕

（解説）

2.1 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る²⁸⁾。これらの結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性又は授乳中の女性には本剤の投与を禁忌とした。

「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由及び 6. (5) 妊婦及び(6) 授乳婦」の項参照。

2.2 過敏症に対する一般的な注意事項である。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（誘導体）である。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るので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

2.3 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）がみられている。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る。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）のある患者では、貧血により心疾患が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

2.4 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る。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る。異常ヘモグロビン症の患者では、状態がさらに悪化するおそれがあるので投与しないこと。

2.5 本剤の主要な排泄経路は腎である。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 C_{max} 及び AUC の上昇が認められている³⁹⁾。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）おそれがあるので投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2.6 うつ病、自殺企図等の重度精神神経症状については、もともと重度の精神神経症状を有する患者やその既往歴のある患者では、本剤の投与により症状が悪化又は再燃するおそれがあるので投与しないこと。

2.7 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る⁴⁰⁾。重度の肝機能障害のある患者では、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るので投与しないこと。

2.8 自己免疫性肝炎の患者では、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るので投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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]

〈ソホスビル又はソホスビル・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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

〈併用薬剤共通〉

- 8.1 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に十分説明すること。

〈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〉

- 8.2 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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 PEG-IFN α -2b 又は IFN β の投与量を減量又は中止すること。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あるが、PEG-IFN α -2b 又は IFN β を併用する場合で検査頻度が異なるので、併用薬ごとの検査頻度に注意すること。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る。

「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

- 8.3 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 週ごとに実施すること。

- 8.4 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、患者やその家族に説明し、十分理解させること。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、指導すること。

- 8.5 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7 及び 11.1.26」の項参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.6 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 13 及び 11. 1. 31」の項参照。
- 8.7 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 10、8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 14 及び 11. 1. 35」の項参照。
- 8.8 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 15 及び 11. 1. 34」の項参照。
- 8.9 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 3 及び 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 16」の項参照。
- 8.10 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 19 及び 11. 1. 37」の項参照。
- 8.11 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 8、8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 20 及び 11. 1. 27」の項参照。
- 8.12 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 21 及び 11. 1. 33」の項参照。
- 〈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 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 38 及び 11. 1. 41」の項参照。
- 8.14 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 39 及び 11. 1. 42」の項参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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、冠状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い。[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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

〈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 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る。PEG-IFN α -2bを併用する場合で患者群が異なるので、併用薬ごとの対象患者に注意すること。

〈インターフェロン ベータとの併用の場合〉

- 9.1.2 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る。IFN β を併用する場合で患者群が異なるので、併用薬ごとの対象患者に注意すること。

〈併用薬剤共通〉

- 9.1.3 本剤の副作用として貧血（主に溶血性貧血）が高頻度に発現している。心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性があるため慎重に投与すること。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.4 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る。痛風又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再燃する可能性があるため慎重に投与すること。
- 9.1.5 アレルギー素因のある患者では、過敏反応（ショック、アナフィラキシー等）が発現する可能性があるため、問診を行い慎重に投与すること。
- 9.1.6 高度の白血球減少や血小板減少のある患者では、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る。このような患者では、白血球数、血小板数をモニタリングしながら慎重に投与すること。「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。
- 9.1.7 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った。これらの症状を有する患者又はその既往歴のある患者では、本剤の投与により症状が悪化又は再燃するおそれがあるため慎重に投与すること。
- 9.1.8 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者では、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るため慎重に投与すること。
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る。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、1型糖尿病、クローン病等）の患者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る。
- 9.1.9 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るので、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る。これらのリスクについて、患者に十分説明すること。
「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意及び 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。
- 9.1.10 本剤と PEG-IFN α -2b 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、家族歴のある患者や耐糖能障害のある患者では、併用療法により糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。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すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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

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（クレアチニンクリアランスが 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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.2.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.5 及びVII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照。

9.2.2 本剤の主要な排泄経路は腎である。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 C_{max} 及び AUC の上昇が認められている。副作用が強くあらわれることがあるので、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者には慎重に投与すること。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るので本剤は投与しないこと。

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

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]

（解説）

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.7 及びVII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

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 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。[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 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。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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.4.1 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る。

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よう指導すること。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。

「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.1、1.2 及び 6. (5) 妊婦」の項参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.4.2 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ない。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すること。

「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.3 及び 6. (5) 妊婦」の項参照。

(5) 妊婦

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：1 mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10 mg/kg/日）が認められている。[1.1、2.1、9.4.1、9.4.2 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るので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.1、2. 禁忌内容とその理由 2.1 及び 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照。

(6) 授乳婦

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]

（解説）

ラットで、本剤の乳汁中への移行が認められているので、授乳中の女性には投与しないこと。やむを得ず授乳中の女性に投与する場合は、授乳を中止するよう十分説明をおこなうこと。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

（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ないので、その安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

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。

（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るので、高齢者に投与を行う場合には患者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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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、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 [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. 用法及び用量に関連する注意」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。

(解説)

ヌクレオシドアナログ（ジダノシン、アバカビル硫酸塩等）

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において、本剤と PEG-IFN α -2b との併用療法で乳酸アシドーシス、肝不全の発現が報告⁴⁴⁾⁴⁵⁾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る。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る。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ない。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なかった。

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た。本剤と併用する場合には注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、骨髄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る⁴⁶⁾。

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、骨髄機能抑制を誘発し、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る。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、患者状態を十分に観察すること。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 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る。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すること。

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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤、PEG-IFN α -2b の用量を変更すること。また、心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性があるため慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3、2.4、5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp061122-1.html

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 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る。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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤、PEG-IFN α -2bの減量、中止等の適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.3 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る。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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤、PEG-IFN α -2bの減量、中止等の適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の記載も参照すること。

11.1.4 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る。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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤、PEG-IFN α -2bの減量、中止等の適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.5 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る。このため、投与の際には患者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すること。また、これらの症状を早期に発見するためには、患者本人だけではなく家族の協力も欠かせないので、本剤併用療法時の精神神経症状発現の可能性について、家族にも十分ご説明し、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すること。併せて、中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再燃することがあるので、慎重に投与すること。また、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るので、投与終了後も患者の状態には十分注意すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6、5. 重要な基本的注意とその理由 8.4 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.7」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.6 意識障害、失神、見当識障害、難聴、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

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る。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すること。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、適切な処置を行うこと。

11.1.7 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る。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、適切な処置を行うこと。また、既に重篤な肝機能障害がある患者では症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 8.5」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.8 ショック

国内外において、ショックが報告されている。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うこと。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すること。また、アレルギー素因のある患者への投与は慎重に行うこと。

11.1.9 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎

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る。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、適切な処置を行うこと。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.10 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る。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、適切な処置を行うこと。

11.1.11 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る。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、適切な処置を行うこと。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るので、このような危険因子のある患者に投与を行う場合には十分に注意すること。

併せて「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.9」の記載も参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.12 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る。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、適切な処置を行うこと。

11.1.13 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る。このため、投与の際には、患者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うこと。

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るので、本併用療法と小柴胡湯の併用投与は行わないこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.14 糖尿病（1型及び2型）

国内外において、1型及び2型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る。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、適切な処置を行うこと。また、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者や耐糖能障害のある患者では、糖尿病が悪化又は発症する可能性があるため、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.10」の記載も参照すること。

11.1.15 急性腎障害等の重篤な腎障害

国内外において、死亡例を含む急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 8.8」の記載も参照すること。

なお、急性腎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」（急性腎不全）が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.16 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症

国内外において、死亡例を含む狭心症、心筋症、心不全、心筋梗塞が報告されている。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、適切な処置を行うこと。特に、心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化する可能性があるため、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」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、慎重に投与すること。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においても慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3、5. 重要な基本的注意とその理由 8.9 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の記載も参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.17 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る。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、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」の記載も参照すること。

11.1.18 敗血症

国内外において、敗血症が報告されている。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。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ことがあるので、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の記載も参照すること。

11.1.19 網膜症

国内外において、網膜症が報告されている。このため、網膜出血、軟性白斑及び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、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を指導すること。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.10」の記載も参照すること。

11.1.20 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、糖尿病（1型）等の自己免疫疾患が死亡例を含めて報告されている。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、適切な処置を行うこと。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やその素因、家族歴がある患者では、症状が悪化又は顕性化する可能性があるため、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.8、5. 重要な基本的注意とその理由 8.3、8.11及び6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.8」の記載も参照すること。

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）

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）が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2及び8.12」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

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）が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.23 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る。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、適切な処置を行うこと。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1 重大な副作用

〈インターフェロン ベータとの併用の場合〉

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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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〕

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.24 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る。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すること。

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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はIFN β の用量を変更すること。

また、心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性があるため慎重に投与すること。

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る。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3、2.4、5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.25 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る。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、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はIFN β の減量、中止等の適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の記載も参照すること。

11.1.26 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る。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、適切な処置を行うこと。また、既に重篤な肝障害がある患者では症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 8.5」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.27 自己免疫現象によると思われる症状・徴候（甲状腺機能異常等）

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る。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、適切な処置を行うこと。また、自己免疫疾患や甲状腺機能異常又はその既往のあ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

る患者やその素因、家族歴がある患者では、症状が悪化又は顕性化する可能性があるので、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2. 8、5. 重要な基本的注意とその理由 8. 3、8. 11 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 8」の記載も参照すること。

11.1.28 脳梗塞

国内において、脳梗塞が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

11.1.29 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る。このため、投与の際には患者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すること。また、これらの症状を早期に発見するためには、患者本人だけではなく家族の協力も欠かせないので、本剤併用療法時の精神神経症状発現の可能性について、家族にも十分説明し、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すること。併せて、中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再燃することがあるので、慎重に投与すること。また、精神神経症状は投与を終了した後であらわれる場合もあるので、投与終了後も患者の状態には十分注意すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2. 6、5. 重要な基本的注意とその理由 8. 4 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 7」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.30 せん妄、幻覚

国内において、せん妄、幻覚が報告されている。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すること。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、適切な処置を行うこと。

11.1.31 間質性肺炎

国内において、間質性肺炎が報告されている。このため、投与の際には、患者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うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8. 6」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.32 心不全

国内において、心不全が報告されている。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、適切な処置を行うこと。特に、心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化する可能性があるため、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はインターフ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ェロン製剤の減量、中止等の適切な処置を行うなど、慎重に投与すること。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にも慎重に投与すること。

11.1.33 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）が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 8.12」の記載も参照すること。

11.1.34 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る。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、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 8.8」の記載も参照すること。

11.1.35 糖尿病（1型及び2型）

国内において、1型及び2型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る。このため、定期的に血糖値や尿糖等の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。また、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者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るため、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.10」の記載も参照すること。

11.1.36 敗血症

国内において、敗血症が報告されている。本剤の投与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。また、高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者では、その症状が更に悪化して感染症をきたしやすくなることがあるため、慎重に投与すること。

併せて「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の記載も参照すること。

11.1.37 網膜症

国内において、網膜症が報告されている。このため、網膜出血や、軟性白斑及び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、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を指導すること。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.10」の記載も参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

〈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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.38 貧血

国内において貧血が報告されている。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い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与を中止する場合は、ソホスブビルの投与も中止すること。

併せて「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3、2.4、5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.13 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の記載も参照すること。

11.1.39 高血圧

国内において高血圧が報告され、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。高血圧がみられた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.14」の記載も参照すること。

11.1.40 脳血管障害

国内において脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

併せて「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.9」の記載も参照すること。

なお、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るので、このような危険因子のある患者に投与を行う場合には十分に注意すること。

11.1 重大な副作用

〈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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.41 貧血

国内臨床試験において貧血が報告されている。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い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併せて「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.3、2.4、5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.13 及び 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の記載も参照すること。

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」が発行されている。診断や症状について詳しく解説されているので、併せて利用すること。

11.1.42 高血圧

国内において高血圧が報告され、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。高血圧がみられた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。

併せて「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.14」の記載も参照すること。

11.1.43 脳血管障害

国内において脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害が報告されている。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、適切な処置を行うこと。

併せて「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.9」の記載も参照すること。

なお、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るので、このような危険因子のある患者に投与を行う場合には十分に注意すること。

(2) その他の副作用

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、神経過敏、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、好中球数増多、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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、PIVKaII 上昇、IV型コラーゲン値上昇	ZTT 上昇、ウロビリニン尿、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
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、アミラーゼ上昇、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、齲蝕、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	腭炎 ^{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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、低蛋白質血症、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、膈炎、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 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。

（解説）

IFN α -2b 又は PEG-IFN α -2b 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、PEG-IFN α -2b 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、IFN 性肝硬変との併用における 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、頻度不明としている。なお、インターフェロンアルファ-2b 製剤は承認整理済である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.2 その他の副作用 〈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 上昇、ALT 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	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、歯周・歯髓・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	腭炎
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、目の異和感、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、尿酸、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 A1c 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。

（解説）

本剤と IFN β 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うこと。

本剤と IFN β 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すること。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、視力低下感等である。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.2 その他の副作用

〈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

（解説）

ジェノタイプ2に対するソホスブビルとリバビリンの国内第Ⅲ相臨床試験においてみられた副作用を器官分類し頻度別に、国内自発報告又は海外の臨床試験でみられた副作用から注意喚起が必要と考えた副作用を頻度不明として記載した。

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うこと。

11.2 その他の副作用

〈ソホスブビル・ベルパタ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	

（解説）

ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤及びリバビリンの国内第Ⅲ相臨床試験においてみられた副作用を器官分類し頻度別に、自発報告又は海外の臨床試験で報告された副作用から注意喚起が必要と考えた副作用を頻度不明として記載した。

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うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2b及びIFN α -2b併用国内臨床試験（48/24週間投与）での副作用発現頻度及び臨床検査値異常

	PEG/R 48w	IFN/R 48w	PEG/R 24w	IFN/R 24w
調査症例数	269例	253例	63例	61例
副作用発現頻度	100% (269/269)	100% (253/253)	100% (63/63)	100% (61/61)
副作用発現件数	7,841件	7,341件	1,486件	1,603件

PEG/R：本剤とPEG-IFN α -2b

IFN/R：本剤とIFN α -2b

項目別副作用発現頻度一覧（臨床検査値異常を含む）

副作用名	48週間投与				24週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
全身症状								
発熱	258	95.9	251	99.2	59	93.7	61	100.0
倦怠感	252	93.7	247	97.6	58	92.1	60	98.4
悪寒	86	32.0	85	33.6	23	36.5	31	50.8
インフルエンザ様症状	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神神経系								
頭痛	242	90.0	238	94.1	52	82.5	59	96.7
不眠	179	66.5	188	74.3	40	63.5	44	72.1
めまい	109	40.5	102	40.3	26	41.3	20	32.8
抑うつ	36	13.4	29	11.5	5	7.9	6	9.8
易刺激性	34	12.6	38	15.0	3	4.8	7	11.5
耳鳴	17	6.3	12	4.7	4	6.3	5	8.2
注意力障害	16	5.9	17	6.7	2	3.2	1	1.6
気分不快	15	5.6	20	7.9	0	0.0	2	3.3
眠気	13	4.8	17	6.7	0	0.0	2	3.3
異常感	12	4.5	15	5.9	1	1.6	0	0.0
気力低下	10	3.7	5	2.0	3	4.8	0	0.0
健忘	9	3.3	6	2.4	1	1.6	1	1.6
不安	8	3.0	12	4.7	3	4.8	3	4.9
耳閉	6	2.2	7	2.8	1	1.6	1	1.6
意識障害	4	1.5	3	1.2	0	0.0	1	1.6
難聴	3	1.1	3	1.2	0	0.0	3	4.9
失神	2	0.7	1	0.4	2	3.2	0	0.0
感情不安定	2	0.7	1	0.4	1	1.6	0	0.0
心身症	2	0.7	2	0.8	0	0.0	0	0.0
躁状態	2	0.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0
知覚過敏・減退	1	0.4	7	2.8	0	0.0	2	3.3
構語障害	1	0.4	3	1.2	0	0.0	0	0.0
神経過敏	1	0.4	1	0.4	0	0.0	1	1.6
自殺企図	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
圧迫感	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
聴覚過敏	1	0.4	0	0.0	1	1.6	0	0.0
偏頭痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過眠	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
活動低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
自律神経失調	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大脳萎縮	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
判断力低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
幻覚	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48 週間投与				24 週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
精神障害	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
感情鈍麻	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
思考異常	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経症	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
せん妄	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
気分不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
苦悩	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
見当識障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
罪責感	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
書字障害	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
焦燥	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
精神的機能障害	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
精神病	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
痙攣	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血液								
リンパ球減少	260	96.7	240	94.9	61	96.8	57	93.4
白血球減少	260	96.7	220	87.0	58	92.1	49	80.3
好中球減少	239	88.8	224	88.5	51	81.0	52	85.2
ヘモグロビン減少	235	87.4	187	73.9	49	77.8	44	72.1
赤血球減少	218	81.0	179	70.8	47	74.6	38	62.3
ヘマトクリット減少	215	79.9	170	67.2	46	73.0	39	63.9
網状赤血球増多	195	72.5	173	68.4	40	63.5	42	68.9
血小板減少	124	46.1	132	52.2	25	39.7	25	41.0
リンパ球増多	89	33.1	106	41.9	21	33.3	30	49.2
好塩基球増多	73	27.1	72	28.5	17	27.0	18	29.5
網状赤血球減少	68	25.3	85	33.6	13	20.6	13	21.3
好酸球増多	53	19.7	62	24.5	13	20.6	6	9.8
好中球増多	49	18.2	71	28.1	14	22.2	18	29.5
単球増多	32	11.9	26	10.3	3	4.8	2	3.3
貧血	22	8.2	15	5.9	3	4.8	6	9.8
白血球増多	5	1.9	4	1.6	2	3.2	3	4.9
赤血球増多	4	1.5	2	0.8	0	0.0	0	0.0
骨髄抑制	1	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
出血傾向	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板増多	0	0.0	2	0.8	0	0.0	1	1.6
肝臓								
ビリルビン上昇	111	41.3	96	37.9	28	44.4	17	27.9
γ-GTP 上昇	46	17.1	34	13.4	5	7.9	9	14.8
AST (GOT) 上昇	45	16.7	40	15.8	7	11.1	11	18.0
LDH 上昇	43	16.0	40	15.8	5	7.9	9	14.8
ALT (GPT) 上昇	40	14.9	40	15.8	4	6.3	8	13.1
AL-P 上昇	10	3.7	9	3.6	1	1.6	4	6.6
脂肪肝	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓血管腫	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
黄疸	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
肝機能異常	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
胆嚢ポリープ	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
腎臓								
膀胱炎	17	6.3	6	2.4	0	0.0	1	1.6
頻尿	14	5.2	22	8.7	3	4.8	4	6.6

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48 週間投与				24 週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
排尿障害	7	2.6	8	3.2	0	0.0	3	4.9
血尿	3	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.6
蛋白尿	2	0.7	2	0.8	0	0.0	0	0.0
尿路結石	2	0.7	1	0.4	0	0.0	0	0.0
濃縮尿	2	0.7	0	0.0	0	0.0	1	1.6
尿変色	1	0.4	3	1.2	1	1.6	0	0.0
BUN・クレアチニン上昇	1	0.4	3	1.2	0	0.0	0	0.0
クレアチニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経因性膀胱	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎結石	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿失禁	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿混濁	0	0.0	1	0.4	1	1.6	0	0.0
循環器								
頻脈	57	21.2	40	15.8	6	9.5	12	19.7
潮紅	54	20.1	46	18.2	7	11.1	10	16.4
胸痛	33	12.3	32	12.6	3	4.8	6	9.8
浮腫（四肢・顔面）	16	5.9	11	4.3	1	1.6	3	4.9
血圧上昇	14	5.2	17	6.7	7	11.1	6	9.8
末梢性虚血	10	3.7	18	7.1	4	6.3	2	3.3
蒼白	2	0.7	4	1.6	0	0.0	0	0.0
血圧低下	2	0.7	2	0.8	0	0.0	0	0.0
心房細動	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
静脈瘤	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不整脈	1	0.4	2	0.8	1	1.6	2	3.3
虚血性脳血管障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
充血	0	0.0	1	0.4	1	1.6	0	0.0
モンドール病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
徐脈	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
心電図異常	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大動脈瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
頭蓋内出血	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
脳梗塞	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
消化器								
食欲不振	226	84.0	229	90.5	46	73.0	53	86.9
悪心・嘔吐	157	58.4	172	68.0	25	39.7	34	55.7
腹痛	149	55.4	151	59.7	23	36.5	28	45.9
下痢	99	36.8	100	39.5	8	12.7	16	26.2
口内・口唇炎	72	26.8	77	30.4	14	22.2	20	32.8
便秘	61	22.7	63	24.9	12	19.0	11	18.0
胃不快感	45	16.7	54	21.3	11	17.5	13	21.3
口渇	42	15.6	57	22.5	7	11.1	11	18.0
歯髄・歯周・歯肉炎	24	8.9	21	8.3	5	7.9	4	6.6
消化不良	23	8.6	28	11.1	1	1.6	2	3.3
歯痛	19	7.1	11	4.3	0	0.0	0	0.0
腹部膨満感	17	6.3	15	5.9	4	6.3	5	8.2
腹部不快感	17	6.3	16	6.3	1	1.6	6	9.8
舌炎	16	5.9	15	5.9	2	3.2	2	3.3
胃炎	11	4.1	11	4.3	3	4.8	4	6.6
痔核	11	4.1	4	1.6	1	1.6	2	3.3
口腔内不快感	7	2.6	8	3.2	1	1.6	1	1.6
腸管機能異常	5	1.9	4	1.6	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48週間投与				24週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
おくび	4	1.5	5	2.0	1	1.6	1	1.6
腸炎	3	1.1	2	0.8	1	1.6	3	4.9
排便障害	3	1.1	3	1.2	1	1.6	1	1.6
血便	3	1.1	3	1.2	1	1.6	1	1.6
鼓腸放屁	3	1.1	3	1.2	0	0.0	0	0.0
歯の異常	3	1.1	0	0.0	2	3.2	1	1.6
肛門周囲炎	2	0.7	5	2.0	2	3.2	0	0.0
嚥下障害	2	0.7	2	0.8	0	0.0	1	1.6
逆流性食道炎	2	0.7	3	1.2	0	0.0	0	0.0
消化管ポリープ	2	0.7	2	0.8	0	0.0	0	0.0
食道不快感	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱肛	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門出血	1	0.4	2	0.8	1	1.6	0	0.0
口腔内出血	1	0.4	1	0.4	0	0.0	1	1.6
虚血性大腸炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
便変色	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6
消化管出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸潰瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
食道静脈瘤	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
食道痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
食道潰瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
舌乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
唾液分泌低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中アミラーゼ上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
流涎	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
消化性潰瘍	0	0.0	2	0.8	2	3.2	0	0.0
虫歯	0	0.0	0	0.0	2	3.2	2	3.3
憩室炎	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
口臭	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	1.6
口内乾燥	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
裂肛	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	1.6
しゃっくり	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
異常便	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
回腸潰瘍	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
消化管粘膜炎	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
食中毒	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚								
脱毛	183	68.0	187	73.9	45	71.4	45	73.8
そう痒	162	60.2	129	51.0	13	20.6	17	27.9
発疹	153	56.9	144	56.9	24	38.1	38	62.3
皮膚乾燥	53	19.7	56	22.1	8	12.7	10	16.4
湿疹	42	15.6	37	14.6	5	7.9	6	9.8
紅斑	29	10.8	25	9.9	7	11.1	3	4.9
白癬	17	6.3	7	2.8	1	1.6	3	4.9
皮膚炎	16	5.9	17	6.7	2	3.2	3	4.9
爪の異常	12	4.5	6	2.4	0	0.0	1	1.6
紫斑	9	3.3	7	2.8	2	3.2	2	3.3
蕁麻疹	8	3.0	5	2.0	3	4.8	0	0.0
接触性皮膚炎	7	2.6	3	1.2	1	1.6	0	0.0
過角化	3	1.1	1	0.4	0	0.0	2	3.3
皮膚潰瘍	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48 週間投与				24 週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
落屑	2	0.7	2	0.8	0	0.0	1	1.6
乾癬	2	0.7	1	0.4	0	0.0	2	3.3
色素沈着	2	0.7	3	1.2	0	0.0	0	0.0
ざ瘡	2	0.7	1	0.4	0	0.0	1	1.6
凍瘡	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
毛髪異常	1	0.4	3	1.2	0	0.0	1	1.6
汗疹	1	0.4	1	0.4	0	0.0	1	1.6
四肢損傷	1	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	1	0.4	1	0.4	0	0.0	1	1.6
皮膚不快感	1	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0
掌蹠角化症	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
粘膜びらん	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下結節	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	0	0.0	2	0.8	0	0.0	2	3.3
多形紅斑	0	0.0	1	0.4	1	1.6	1	1.6
苔癬	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
汗疱	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	1.6
皮膚軟化	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚薄白化	0	0.0	1	0.4	1	1.6	0	0.0
毛質異常	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
せつ	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
光線過敏症	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
アクロコルドン	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
脂肪織炎	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肉芽腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
膿皮症	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白斑	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
皮膚乳頭腫	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
神経・筋								
関節痛	204	75.8	211	83.4	47	74.6	47	77.0
筋肉痛	188	69.9	198	78.3	39	61.9	43	70.5
背部・腰部痛	103	38.3	99	39.1	18	28.6	15	24.6
感覚異常	46	17.1	53	20.9	10	15.9	12	19.7
筋痙直	39	14.5	49	19.4	6	9.5	6	9.8
四肢痛	20	7.4	18	7.1	2	3.2	6	9.8
頸部痛	10	3.7	10	4.0	1	1.6	3	4.9
神経痛	7	2.6	9	3.6	1	1.6	0	0.0
肋骨痛	7	2.6	8	3.2	0	0.0	0	0.0
振戦	5	1.9	5	2.0	1	1.6	3	4.9
疼痛	5	1.9	6	2.4	0	0.0	2	3.3
筋硬直	4	1.5	7	2.8	9	14.3	11	18.0
関節炎	3	1.1	5	2.0	0	0.0	0	0.0
腫脹	3	1.1	1	0.4	2	3.2	0	0.0
四肢不快感	2	0.7	3	1.2	3	4.8	2	3.3
重感	2	0.7	1	0.4	1	1.6	0	0.0
肩甲骨痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
麻痺（四肢・顔面）	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
無力症	1	0.4	1	0.4	3	4.8	1	1.6
ニューロパシー	1	0.4	4	1.6	1	1.6	0	0.0
筋力低下	1	0.4	3	1.2	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48週間投与				24週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
脊椎炎	1	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.4	0	0.0	1	1.6	0	0.0
関節腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節損傷	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節熱感	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脊椎管狭窄	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歩行困難	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顎痛	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
骨痛	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
顎関節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
関節硬直	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
空腹感	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頰肩腕症候群	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
多発性ニューロパシー	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸器								
上気道炎	127	47.2	121	47.8	21	33.3	31	50.8
咳嗽	78	29.0	72	28.5	11	17.5	17	27.9
呼吸困難	69	25.7	56	22.1	14	22.2	17	27.9
喀痰増加	33	12.3	32	12.6	0	0.0	0	0.0
鼻出血	30	11.2	35	13.8	4	6.3	6	9.8
鼻漏	21	7.8	15	5.9	1	1.6	5	8.2
鼻炎	12	4.5	5	2.0	0	0.0	2	3.3
鼻閉	11	4.1	10	4.0	1	1.6	0	0.0
鼻乾燥	6	2.2	4	1.6	0	0.0	1	1.6
くしゃみ	6	2.2	3	1.2	0	0.0	0	0.0
嗄声	5	1.9	5	2.0	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	4	1.5	4	1.6	0	0.0	1	1.6
鼻道刺激感	4	1.5	2	0.8	0	0.0	0	0.0
咽頭紅斑	3	1.1	2	0.8	0	0.0	0	0.0
咽頭腫脹	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血痰	2	0.7	4	1.6	0	0.0	0	0.0
鼻部発赤	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
痰貯留	1	0.4	4	1.6	0	0.0	1	1.6
気管支炎	1	0.4	3	1.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0	1	1.6
あくび	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
間質性肺炎	1	0.4	0	0.0	1	1.6	0	0.0
鼻前庭炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.4	0	0.0	1	1.6	0	0.0
気管内不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
声帯障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻粘膜障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喘鳴	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
過換気	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
気管支拡張症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
胸水	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸膜炎	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
低酸素症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48週間投与				24週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
眼								
角膜・結膜炎	25	9.3	21	8.3	3	4.8	4	6.6
眼痛	18	6.7	32	12.6	1	1.6	4	6.6
霧視	18	6.7	14	5.5	1	1.6	4	6.6
網膜滲出物	17	6.3	19	7.5	2	3.2	4	6.6
網膜出血	16	5.9	17	6.7	5	7.9	1	1.6
眼精疲労	14	5.2	18	7.1	2	3.2	3	4.9
眼そう痒症	12	4.5	11	4.3	3	4.8	2	3.3
眼充血	9	3.3	5	2.0	2	3.2	0	0.0
網膜症	7	2.6	14	5.5	7	11.1	6	9.8
視覚異常	7	2.6	1	0.4	0	0.0	1	1.6
眼瞼浮腫	5	1.9	5	2.0	0	0.0	2	3.3
眼瞼炎	5	1.9	5	2.0	0	0.0	1	1.6
眼の異和感	5	1.9	5	2.0	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	4	1.5	5	2.0	1	1.6	2	3.3
視力低下	3	1.1	7	2.8	0	0.0	0	0.0
麦粒腫	3	1.1	4	1.6	1	1.6	1	1.6
眼瞼紅斑	3	1.1	4	1.6	1	1.6	0	0.0
羞明	3	1.1	1	0.4	1	1.6	0	0.0
網膜裂孔	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜動脈・静脈閉塞	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	1	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0
眼の異常	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
視野欠損	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼のアレルギー症状	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼刺激感	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
強膜出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
黒内障	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
硝子体混濁	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
複視	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜剥離	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼脂	0	0.0	4	1.6	0	0.0	0	0.0
流涙	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼の異常感	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼瞼痙攣	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼窩浮腫	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
斜視	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
色盲	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
網膜浮腫	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
緑内障	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
投与部位								
注射部反応（紅斑）	108	40.1	9	3.6	16	25.4	0	0.0
注射部反応（そう痒）	66	24.5	7	2.8	16	25.4	0	0.0
注射部反応（発疹）	22	8.2	2	0.8	5	7.9	0	0.0
注射部反応（疼痛）	21	7.8	8	3.2	1	1.6	3	4.9
注射部反応（腫脹）	15	5.6	1	0.4	4	6.3	0	0.0
注射部反応	11	4.1	2	0.8	0	0.0	0	0.0
注射部反応（熱感）	9	3.3	0	0.0	3	4.8	0	0.0
注射部反応（炎症）	8	3.0	1	0.4	2	3.2	1	1.6
注射部反応（硬結）	7	2.6	4	1.6	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48週間投与				24週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
注射部反応（皮膚炎）	3	1.1	1	0.4	1	1.6	0	0.0
注射部反応（出血）	3	1.1	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注射部反応（色素沈着）	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部反応（水泡）	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部反応（知覚消失）	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部反応（潰瘍）	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部反応（蕁麻疹）	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位反応（出血）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
注射部反応（膿瘍）	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
その他								
甲状腺機能異常	103	38.3	94	37.2	19	30.2	17	27.9
味覚障害	72	26.8	74	29.2	7	11.1	10	16.4
体重減少	57	21.2	67	26.5	7	11.1	12	19.7
CRP 上昇	52	19.3	35	13.8	10	15.9	8	13.1
疲労	30	11.2	27	10.7	6	9.5	4	6.6
感染症	29	10.8	23	9.1	2	3.2	3	4.9
多汗	20	7.4	18	7.1	3	4.8	7	11.5
高血糖	16	5.9	22	8.7	1	1.6	4	6.6
花粉症	11	4.1	8	3.2	0	0.0	1	1.6
高尿酸血症	10	3.7	32	12.6	1	1.6	4	6.6
嗅覚異常	8	3.0	9	3.6	1	1.6	1	1.6
耳痛	8	3.0	10	4.0	1	1.6	0	0.0
高蛋白血症	8	3.0	3	1.2	2	3.2	1	1.6
単純疱疹	6	2.2	4	1.6	0	0.0	1	1.6
リンパ節炎	6	2.2	4	1.6	0	0.0	1	1.6
処置後局所反応	6	2.2	4	1.6	0	0.0	1	1.6
外耳炎	5	1.9	7	2.8	1	1.6	0	0.0
中耳炎	5	1.9	3	1.2	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	4	1.5	4	1.6	4	6.3	1	1.6
月経異常	3	1.1	6	2.4	1	1.6	4	6.6
冷汗	3	1.1	4	1.6	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	1.1	2	0.8	0	0.0	1	1.6
帯状疱疹	3	1.1	1	0.4	0	0.0	0	0.0
創傷治癒遅延	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不正出血	2	0.7	3	1.2	0	0.0	1	1.6
低蛋白血症	2	0.7	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳漏	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膿瘍	1	0.4	0	0.0	1	1.6	1	1.6
膣炎	1	0.4	1	0.4	1	1.6	0	0.0
外耳道びらん	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6
子宮内膜症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6
精巣痛	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
前立腺炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体調不良	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
糖尿病	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱水	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪性リンパ腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
陰囊痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	48週間投与				24週間投与			
	PEG/R 48W		IFN/R 48W		PEG/R 24W		IFN/R 24W	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
血精液症	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳管閉塞	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺肥大	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房硬結	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚血管腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚良性腫瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単径部痛	0	0.0	4	1.6	0	0.0	1	1.6
骨折	0	0.0	1	0.4	3	4.8	0	0.0
捻挫	0	0.0	3	1.2	0	0.0	0	0.0
耳不快感	0	0.0	2	0.8	0	0.0	0	0.0
勃起障害	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
握力低下	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
異常発汗	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血胸	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血糖低下	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脂肪腫	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳介血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
耳垢栓塞	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
植皮部潰瘍	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
髄膜腫	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体温低下	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
虫垂炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
痛風	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
乳汁分泌	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
乳房良性腫瘍	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脳脊髄液圧低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
敗血症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
不快感	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
膣炎	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0
単径ヘルニア	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) C型代償性肝硬変に対するPEG-IFN α -2b併用国内臨床試験（48週間投与）での副作用発現頻度及び臨床検査値異常

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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
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	0.0	8	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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	2.0	0	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
頭部枇糠疹	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
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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	1.0	0	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
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
注射部位小水泡	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
腫瘤	1	1.0	0	0.0	1	0.7
浮腫	2	2.0	1	3.0	3	2.2

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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
α1 フェトプロテイン異常	0	0.0	1	3.0	1	0.7
α1 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	17.6	15	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
γ-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
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R (合計) 群 (n=135)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
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
遊離サイロキシン減少	8	7.8	5	15.2	13	9.6
遊離サイロキシン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
ビタミン K 欠乏時産生蛋白 I I 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2b併用（48/24週間投与）での副作用発現頻度及び臨床検査値異常*1)におけるPEG/R 48WおよびPEG/R 24Wを合算

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
調査症例数	1073	501	75	332	1981
副作用等の発現症例数	969	396	75	332	1772
副作用等の発現件数	4987	1818	1899	9320	18024
副作用等の発現症例率	90.31%	79.04%	100.00%	100.00%	89.45%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)				
感染症および寄生虫症	69 (6.43%)	20 (3.99%)	21 (28.00%)	148 (44.58%)	258 (13.02%)
急性扁桃炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
アデノウイルス結膜炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
虫垂炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
気管支炎	17 (1.58%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	18 (0.91%)
カンジダ症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
蜂巣炎	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
慢性副鼻腔炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
膀胱炎	9 (0.84%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	15 (4.52%)	26 (1.31%)
耳感染	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
喉頭蓋炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
毛包炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
真菌感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
せつ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸炎	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	4 (0.20%)
単純ヘルペス	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
帯状疱疹	2 (0.19%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	7 (0.35%)
麦粒腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
インフルエンザ	2 (0.19%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
迷路炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
喉頭炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻前庭炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻咽頭炎	23 (2.14%)	10 (2.00%)	10 (13.33%)	60 (18.07%)	103 (5.20%)
食道カンジダ症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
爪真菌症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
外耳炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
中耳炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
爪囲炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
咽頭炎	5 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	21 (6.33%)	26 (1.31%)
肺炎	2 (0.19%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	5 (0.25%)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
子宮留膿症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
腎膿瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	7 (2.11%)	9 (0.45%)
卵管炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
敗血症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
副鼻腔炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
白色癬	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
足部白癬	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (3.01%)	10 (0.50%)
扁桃炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
上気道感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	19 (5.72%)	19 (0.96%)
尿路感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
外陰部炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肛門膿瘍	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
膿性痰	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
四肢膿瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
細菌性関節炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
感染性腸炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
白癬感染	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
細菌性肺炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
爪感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
ウイルス性腸炎	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
口腔ヘルペス	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
感染性腹膜炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
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）	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	7 (2.11%)	11 (0.56%)
B細胞性リンパ腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚良性新生物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
胆道新生物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
乳腺線維腺腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝臓血管腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚血管腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膝癌	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脂漏性角化症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚乳頭腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
脳新生物	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血液およびリンパ系障害	371 (34.58%)	120 (23.95%)	7 (9.33%)	31 (9.34%)	529 (26.70%)
無顆粒球症	12 (1.12%)	8 (1.60%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	20 (1.01%)
貧血	345 (32.15%)	109 (21.76%)	4 (5.33%)	25 (7.53%)	483 (24.38%)
播種性血管内凝固	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
赤血球減少症	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
溶血性貧血	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
出血性障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
特発性血小板減少性 紫斑病	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
鉄欠乏性貧血	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
白血球減少症	10 (0.93%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (0.56%)
リンパ節炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
リンパ節症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
好中球減少症	8 (0.75%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	9 (0.45%)
汎血球減少症	4 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
網状赤血球増加症	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
脾腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血小板減少症	6 (0.56%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (0.40%)
骨髓機能不全	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
免疫系障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
季節性アレルギー	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
内分泌障害	26 (2.42%)	12 (2.40%)	5 (6.67%)	11 (3.31%)	54 (2.73%)
甲状腺腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
甲状腺機能亢進症	10 (0.93%)	8 (1.60%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	24 (1.21%)
副甲状腺機能低下症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
甲状腺機能低下症	15 (1.40%)	5 (1.00%)	3 (4.00%)	5 (1.51%)	28 (1.41%)
原発性アルドステロン症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
代謝および栄養障害	96 (8.95%)	36 (7.19%)	53 (70.67%)	272 (81.93%)	457 (23.07%)
脱水	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
糖尿病	15 (1.40%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	18 (0.91%)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
耐糖能障害	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
痛風	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
高アンモニア血症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
高コレステロール血症	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
高血糖	7 (0.65%)	3 (0.60%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (0.50%)
高カリウム血症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
高トリグリセリド血症	3 (0.28%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
高尿酸血症	10 (0.93%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	12 (0.61%)
低アルブミン血症	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (0.35%)
低コレステロール血症	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
低カリウム血症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
低蛋白血症	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
ビタミン欠乏症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
栄養障害	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
食欲減退	45 (4.19%)	24 (4.79%)	53 (70.67%)	272 (81.93%)	394 (19.89%)
高脂血症	0 (0.00%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
1型糖尿病	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
精神障害	140 (13.05%)	56 (11.18%)	45 (60.00%)	233 (70.18%)	474 (23.93%)
感情障害	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
不安	4 (0.37%)	4 (0.80%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	21 (1.06%)
無感情	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
双極1型障害	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
自殺既遂	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
譫妄	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
抑うつ気分	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	8 (0.40%)
うつ病	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	11 (3.31%)	16 (0.81%)
失見当識	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
不快気分	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	15 (4.52%)	15 (0.76%)
幻覚	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
軽躁	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
不眠症	101 (9.41%)	33 (6.59%)	41 (54.67%)	219 (65.96%)	394 (19.89%)
気力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	13 (3.92%)	15 (0.76%)
言葉もれ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
躁病	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
気分変化	3 (0.28%)	2 (0.40%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)	9 (0.45%)
気分動揺	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
神経症	1 (0.09%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
統合失調症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
社会恐怖症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
ストレス	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
自殺念慮	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
心身症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
抑うつ症状	29 (2.70%)	19 (3.79%)	2 (2.67%)	24 (7.23%)	74 (3.74%)
身体表現性障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
感情不安定	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
不安障害	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
精神症状	2 (0.19%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
精神病性障害	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
神経系障害	81 (7.55%)	18 (3.59%)	71 (94.67%)	312 (93.98%)	482 (24.33%)
味覚消失	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
健忘	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
自律神経失調	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
大脳萎縮	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
脳出血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
頸腕症候群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
痙攣	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
認知症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
意識レベルの低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
注意力障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	18 (5.42%)	18 (0.91%)
浮動性めまい	12 (1.12%)	4 (0.80%)	16 (21.33%)	117 (35.24%)	149 (7.52%)
体位性めまい	0 (0.00%)	1 (0.20%)	5 (6.67%)	18 (5.42%)	24 (1.21%)
構語障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
味覚異常	6 (0.56%)	1 (0.20%)	17 (22.67%)	75 (22.59%)	99 (5.00%)
てんかん	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
本態性振戦	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
頭部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
頭痛	48 (4.47%)	7 (1.40%)	68 (90.67%)	294 (88.55%)	417 (21.05%)
知覚過敏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
過眠症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
高血圧性脳症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
感覚鈍麻	6 (0.56%)	0 (0.00%)	5 (6.67%)	31 (9.34%)	42 (2.12%)
味覚減退	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
判断力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
意識消失	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
記憶障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	8 (2.41%)	9 (0.45%)
片頭痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
神経痛	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
末梢性ニューロパチー	9 (0.84%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	11 (0.56%)
眼振	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
錯感覚	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	19 (5.72%)	21 (1.06%)
パーキンソンズム	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
嗅覚錯誤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	9 (2.71%)	10 (0.50%)
坐骨神経痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
傾眠	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	13 (3.92%)	15 (0.76%)
くも膜下出血	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
緊張性頭痛	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
強直性痙攣	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
一過性脳虚血発作	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
振戦	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	7 (0.35%)
視野欠損	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
脳室拡張	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肋間神経痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
第7脳神経麻痺	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
嗅覚減退	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
ラクナ梗塞	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
末梢神経麻痺	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顔面部神経痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顔面痙攣	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
眼障害	16 (1.49%)	5 (1.00%)	24 (32.00%)	138 (41.57%)	183 (9.24%)
眼の異常感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	13 (3.92%)	20 (1.01%)
一過性黒内障	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼精疲労	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	16 (4.82%)	23 (1.16%)
眼瞼炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
白内障	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
霰粒腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
結膜出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
結膜炎	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	9 (0.45%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
複視	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	9 (2.71%)	13 (0.66%)
眼瞼紅斑	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
眼のアレルギー	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼脂	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
眼の障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼刺激	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼痛	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	19 (5.72%)	21 (1.06%)
眼瞼浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
眼瞼下垂	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
流涙増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
黄斑症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
眼充血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
眼窩周囲浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
羞明	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
点状角膜炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
網膜動脈閉塞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
網膜剥離	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
網膜滲出物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	19 (5.72%)	20 (1.01%)
網膜出血	3 (0.28%)	3 (0.60%)	0 (0.00%)	21 (6.33%)	27 (1.36%)
網膜裂孔	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
網膜静脈閉塞	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
網膜症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	14 (4.22%)	20 (1.01%)
霧視	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	6 (1.81%)	7 (0.35%)
視力低下	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
視力障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	7 (2.11%)	8 (0.40%)
硝子体浮遊物	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	5 (1.51%)	8 (0.40%)
硝子体出血	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
硝子体混濁	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
強膜出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
結膜充血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
眼瞼そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼球浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	14 (4.22%)	15 (0.76%)
眼部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
結膜血管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
耳および迷路障害	8 (0.75%)	2 (0.40%)	12 (16.00%)	43 (12.95%)	65 (3.28%)
難聴	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
感音性難聴	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
耳痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	9 (2.71%)	10 (0.50%)
聴覚障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
乗物酔い	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
耳漏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
耳鳴	2 (0.19%)	1 (0.20%)	7 (9.33%)	21 (6.33%)	31 (1.56%)
回転性めまい	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
外耳道びらん	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
聴力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
耳閉	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
耳不快感	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	6 (1.81%)	9 (0.45%)
耳そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
突発難聴	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
耳管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
心臓障害	9 (0.84%)	1 (0.20%)	4 (5.33%)	63 (18.98%)	77 (3.89%)
狭心症	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
不整脈	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
心房細動	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
徐脈	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
心不全	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
動悸	1 (0.09%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	60 (18.07%)	65 (3.28%)
頻脈	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
血管障害	16 (1.49%)	10 (2.00%)	4 (5.33%)	59 (17.77%)	89 (4.49%)
大動脈瘤	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
潮紅	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	31 (9.34%)	31 (1.56%)
充血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
高血圧	10 (0.93%)	10 (2.00%)	2 (2.67%)	10 (3.01%)	32 (1.62%)
低血圧	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
起立性低血圧	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
蒼白	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
末梢循環不全	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
末梢冷感	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	9 (2.71%)	11 (0.56%)
末梢血管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
レイノー現象	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
静脈瘤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
ほてり	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	10 (3.01%)	12 (0.61%)
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	52 (4.85%)	10 (2.00%)	30 (40.00%)	192 (57.83%)	284 (14.34%)
喘息	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
慢性気管支炎	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
咳嗽	21 (1.96%)	5 (1.00%)	15 (20.00%)	87 (26.20%)	128 (6.46%)
発声障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
呼吸困難	4 (0.37%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	77 (23.19%)	85 (4.29%)
労作性呼吸困難	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	6 (1.81%)	8 (0.40%)
鼻出血	1 (0.09%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	34 (10.24%)	39 (1.97%)
喀血	0 (0.00%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
過換気	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
間質性肺疾患	5 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	7 (0.35%)
喉頭ポリープ	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
鼻閉	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	12 (3.61%)	13 (0.66%)
鼻乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
口腔咽頭腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
胸水	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
湿性咳嗽	4 (0.37%)	0 (0.00%)	6 (8.00%)	2 (0.60%)	12 (0.61%)
アレルギー性鼻炎	6 (0.56%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	11 (0.56%)
鼻漏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	22 (6.63%)	22 (1.11%)
くしゃみ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
喀痰増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	33 (9.94%)	33 (1.67%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
咽喉刺激感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
扁桃肥大	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
あくび	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
上気道の炎症	11 (1.03%)	3 (0.60%)	4 (5.33%)	3 (0.90%)	21 (1.06%)
鼻痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻腔開大	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
鼻部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
アレルギー性気管支炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
気管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
咽頭紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
痰貯留	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻粘膜障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
声帯障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔咽頭不快感	1 (0.09%)	1 (0.20%)	4 (5.33%)	16 (4.82%)	22 (1.11%)
口腔咽頭痛	3 (0.28%)	1 (0.20%)	7 (9.33%)	45 (13.55%)	56 (2.83%)
胃腸障害	154 (14.35%)	59 (11.78%)	71 (94.67%)	285 (85.84%)	569 (28.72%)
腹部不快感	14 (1.30%)	6 (1.20%)	17 (22.67%)	84 (25.30%)	121 (6.11%)
腹部膨満	1 (0.09%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	21 (6.33%)	25 (1.26%)
腹痛	3 (0.28%)	1 (0.20%)	11 (14.67%)	122 (36.75%)	137 (6.92%)
下腹部痛	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	8 (0.40%)
上腹部痛	8 (0.75%)	3 (0.60%)	11 (14.67%)	32 (9.64%)	54 (2.73%)
異常便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
肛門直腸障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
唾液欠乏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腹水	1 (0.09%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
口唇炎	5 (0.47%)	1 (0.20%)	5 (6.67%)	10 (3.01%)	21 (1.06%)
大腸炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
虚血性大腸炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
結腸ポリープ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
便秘	19 (1.77%)	9 (1.80%)	15 (20.00%)	71 (21.39%)	114 (5.75%)
齲歯	0 (0.00%)	2 (0.40%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	5 (0.25%)
下痢	24 (2.24%)	9 (1.80%)	22 (29.33%)	106 (31.93%)	161 (8.13%)
口内乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
十二指腸潰瘍	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
十二指腸炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
消化不良	4 (0.37%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	7 (2.11%)	13 (0.66%)
嚥下障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
腸炎	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	5 (0.25%)
出血性腸炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
おくび	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
硬便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
白色便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
排便回数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
胃潰瘍	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	9 (0.45%)
胃炎	35 (3.26%)	6 (1.20%)	3 (4.00%)	12 (3.61%)	56 (2.83%)
萎縮性胃炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
びらん性胃炎	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
胃食道逆流性疾患	14 (1.30%)	5 (1.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	22 (1.11%)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
歯肉出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	7 (2.11%)	9 (0.45%)
歯肉痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
歯肉腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	6 (1.81%)	7 (0.35%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
歯肉炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	7 (0.35%)
舌炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	7 (2.11%)	9 (0.45%)
舌痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
血便排泄	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
痔核	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	12 (3.61%)	14 (0.71%)
回腸潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
イレウス	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
過敏性腸症候群	2 (0.19%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	6 (0.30%)
口唇乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
口唇痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
メレナ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔内出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
粘液便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
悪心	28 (2.61%)	6 (1.20%)	42 (56.00%)	168 (50.60%)	244 (12.32%)
食道痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
食道潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔内不快感	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	8 (2.41%)	10 (0.50%)
口腔粘膜疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔内痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
慢性膵炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
歯周病	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
歯周炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	6 (1.81%)	9 (0.45%)
肛門周囲痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
直腸脱	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
流涎過多	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
小腸潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口内炎	23 (2.14%)	13 (2.59%)	28 (37.33%)	66 (19.88%)	130 (6.56%)
舌苔	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
舌障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	6 (1.81%)	7 (0.35%)
歯の障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
歯痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	19 (5.72%)	19 (0.96%)
上部消化管出血	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
嘔吐	5 (0.47%)	0 (0.00%)	14 (18.67%)	14 (4.22%)	33 (1.67%)
口唇のひび割れ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
肛門出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
舌乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
排便障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
舌発疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
消化管運動過剰	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
心窩部不快感	1 (0.09%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	9 (2.71%)	14 (0.71%)
食道不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
歯不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
食道静脈瘤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口の感覚鈍麻	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
口の錯感覚	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
消化管運動障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
便通不規則	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
口腔粘膜紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸音異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
肛門そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
肝胆道系障害	34 (3.17%)	5 (1.00%)	7 (9.33%)	4 (1.20%)	50 (2.52%)
胆石症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
胆汁うっ滞	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝嚢胞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝機能異常	15 (1.40%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	17 (0.86%)
肝臓痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脂肪肝	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	2 (0.60%)	5 (0.25%)
高ビリルビン血症	3 (0.28%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
黄疸	6 (0.56%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	7 (0.35%)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝障害	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (0.35%)
胆嚢ポリープ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝サルコイドーシス	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	256 (23.86%)	86 (17.17%)	69 (92.00%)	303 (91.27%)	714 (36.04%)
ざ瘡	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
脱毛症	19 (1.77%)	8 (1.60%)	63 (84.00%)	228 (68.67%)	318 (16.05%)
円形脱毛症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
水疱	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
冷汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
頭部秕糠疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚嚢腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚炎	5 (0.47%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	10 (0.50%)
アレルギー性皮膚炎	8 (0.75%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	11 (0.56%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
接触性皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	8 (2.41%)	10 (0.50%)
剥脱性皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
薬疹	6 (0.56%)	2 (0.40%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	9 (0.45%)
皮膚乾燥	2 (0.19%)	1 (0.20%)	5 (6.67%)	60 (18.07%)	68 (3.43%)
発汗障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
湿疹	62 (5.78%)	13 (2.59%)	8 (10.67%)	37 (11.14%)	120 (6.06%)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	9 (2.71%)	10 (0.50%)
貨幣状湿疹	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
紅斑	3 (0.28%)	1 (0.20%)	2 (2.67%)	36 (10.84%)	42 (2.12%)
多形紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮下出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
毛髪変色	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
紅色汗疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
多汗症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	21 (6.33%)	23 (1.16%)
過角化	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
爪変色	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
爪の不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
爪の障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
寝汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
皮膚疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
類乾癬	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
点状出血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
痒疹	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
そう痒症	104 (9.69%)	33 (6.59%)	35 (46.67%)	166 (50.00%)	338 (17.06%)
乾癬	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
紫斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
発疹	61 (5.68%)	34 (6.79%)	38 (50.67%)	171 (51.51%)	304 (15.35%)
全身性皮疹	5 (0.47%)	2 (0.40%)	7 (9.33%)	0 (0.00%)	14 (0.71%)
麻疹様発疹	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
丘疹性皮膚疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
酒さ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
ひび・あかぎれ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
皮膚不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚剥脱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚脆弱性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚潰瘍	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
日光皮膚炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
皮下結節	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顔面腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
蕁麻疹	11 (1.03%)	1 (0.20%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	25 (1.26%)
尋常性白斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
乾皮症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
爪破損	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
爪床出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
掌蹠角化症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
全身性そう痒症	4 (0.37%)	3 (0.60%)	12 (16.00%)	5 (1.51%)	24 (1.21%)
中毒性皮膚疹	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	8 (0.40%)
皮脂欠乏症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
色素沈着障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
筋骨格系および結合組織障害	63 (5.87%)	15 (2.99%)	65 (86.67%)	296 (89.16%)	439 (22.16%)
関節痛	26 (2.42%)	9 (1.80%)	50 (66.67%)	251 (75.60%)	336 (16.96%)
関節炎	3 (0.28%)	2 (0.40%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	6 (0.30%)
背部痛	14 (1.30%)	2 (0.40%)	14 (18.67%)	121 (36.45%)	151 (7.62%)
側腹部痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
関節腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
筋固縮	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	30 (9.04%)	30 (1.51%)
筋痙縮	3 (0.28%)	1 (0.20%)	2 (2.67%)	10 (3.01%)	16 (0.81%)
筋力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
筋骨格痛	1 (0.09%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	3 (0.90%)	8 (0.40%)
筋肉痛	16 (1.49%)	1 (0.20%)	49 (65.33%)	224 (67.47%)	290 (14.64%)
頸部痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (3.31%)	11 (0.56%)
変形性関節症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
骨粗鬆症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
四肢痛	4 (0.37%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	19 (5.72%)	26 (1.31%)
関節リウマチ	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
重感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
変形性脊椎症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腱炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
腱鞘炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
弾発指	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
運動性低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
筋緊張	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
筋骨格系胸痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (2.11%)	7 (0.35%)
筋骨格硬直	1 (0.09%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	13 (3.92%)	21 (1.06%)
筋骨格不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
関節熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
四肢不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
腎および尿路障害	7 (0.65%)	3 (0.60%)	7 (9.33%)	36 (10.84%)	53 (2.68%)
膀胱不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膀胱痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
尿管結石	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
着色尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
排尿困難	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
血尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
高張尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
排尿異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腎石灰沈着症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
腎結石症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
神経因性膀胱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
夜間頻尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
頻尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	14 (4.22%)	15 (0.76%)
蛋白尿	4 (0.37%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	7 (0.35%)
腎不全	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
尿失禁	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
尿閉	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
尿異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膀胱炎様症状	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
腎機能障害	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
妊娠、産褥および周産 期の状態	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
早産児	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
分娩開始切迫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
生殖系および乳房障害	3 (0.28%)	0 (0.00%)	5 (6.67%)	16 (4.82%)	24 (1.21%)
良性前立腺肥大症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
乳房硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
乳房痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
月経困難症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
子宮内膜症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
血精液症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
月経過多	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
月経障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
不規則月経	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
不正子宮出血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
前立腺炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
陰部そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
陰囊痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
精巣痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膣分泌物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
外陰浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
性器分泌物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
外陰部びらん	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
先天性、家族性および 遺伝性障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
髄膜瘤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査						承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)		特定使用 成績調査 (2)		製造販売後 臨床試験			
一般・全身障害および 投与部位の状態	344	(32.06%)	133	(26.55%)	75	(100.00%)	329 (99.10%)	881 (44.47%)
無力症	2	(0.19%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	4 (1.20%)	7 (0.35%)
胸部不快感	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	17 (5.12%)	19 (0.96%)
胸痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	18 (5.42%)	21 (1.06%)
悪寒	0	(0.00%)	0	(0.00%)	11	(14.67%)	109 (32.83%)	120 (6.06%)
顔面浮腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
疲労	4	(0.37%)	0	(0.00%)	4	(5.33%)	36 (10.84%)	44 (2.22%)
異常感	1	(0.09%)	1	(0.20%)	1	(1.33%)	13 (3.92%)	16 (0.81%)
冷感	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(9.33%)	4 (1.20%)	11 (0.56%)
熱感	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3	(4.00%)	20 (6.02%)	23 (1.16%)
歩行障害	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
治癒不良	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
インフルエンザ様疾患	4	(0.37%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	6 (0.30%)
注射部位知覚消失	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位皮膚炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
注射部位紅斑	8	(0.75%)	3	(0.60%)	30	(40.00%)	124 (37.35%)	165 (8.33%)
注射部位血腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
注射部位出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
注射部位硬結	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	7 (2.11%)	8 (0.40%)
注射部位炎症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	10 (3.01%)	11 (0.56%)
注射部位疼痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)	3	(4.00%)	22 (6.63%)	26 (1.31%)
注射部位そう痒感	5	(0.47%)	2	(0.40%)	25	(33.33%)	82 (24.70%)	114 (5.75%)
注射部位発疹	5	(0.47%)	0	(0.00%)	11	(14.67%)	27 (8.13%)	43 (2.17%)
注射部位反応	1	(0.09%)	0	(0.00%)	3	(4.00%)	11 (3.31%)	15 (0.76%)
注射部位潰瘍	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
注射部位蕁麻疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位小水疱	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
注射部位熱感	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	12 (3.61%)	13 (0.66%)
易刺激性	2	(0.19%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	37 (11.14%)	40 (2.02%)
局所腫脹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
倦怠感	112	(10.44%)	40	(7.98%)	66	(88.00%)	310 (93.37%)	528 (26.65%)
浮腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
末梢性浮腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	11 (3.31%)	11 (0.56%)
疼痛	3	(0.28%)	1	(0.20%)	4	(5.33%)	5 (1.51%)	13 (0.66%)
発熱	229	(21.34%)	98	(19.56%)	73	(97.33%)	317 (95.48%)	717 (36.19%)
圧迫感	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腫脹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
口渇	2	(0.19%)	1	(0.20%)	10	(13.33%)	49 (14.76%)	62 (3.13%)
乾燥症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
全身健康状態低下	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位変色	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
注射部位腫脹	2	(0.19%)	0	(0.00%)	3	(4.00%)	19 (5.72%)	24 (1.21%)
医療機器不具合	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
医療機器合併症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
投与部位疼痛	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
非心臓性胸痛	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位湿疹	0	(0.00%)	2	(0.40%)	0	(0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査					承認までの 状況	合計			
	特定使用 成績調査 (1)		特定使用 成績調査 (2)		製造販売後 臨床試験					
臨床検査	834	(77.73%)	331	(66.07%)	75	(100.00%)	332	(100.00%)	1572	(79.35%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53	(4.94%)	15	(2.99%)	14	(18.67%)	44	(13.25%)	126	(6.36%)
アミラーゼ増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50	(4.66%)	16	(3.19%)	14	(18.67%)	52	(15.66%)	132	(6.66%)
好塩基球数増加	1	(0.09%)	0	(0.00%)	14	(18.67%)	90	(27.11%)	105	(5.30%)
抱合ビリルビン増加	13	(1.21%)	0	(0.00%)	5	(6.67%)	26	(7.83%)	44	(2.22%)
血中アルブミン減少	15	(1.40%)	11	(2.20%)	4	(5.33%)	3	(0.90%)	33	(1.67%)
血中アルブミン増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.60%)	2	(0.10%)
血中ビリルビン増加	43	(4.01%)	10	(2.00%)	3	(4.00%)	111	(33.43%)	167	(8.43%)
血中非抱合ビリルビン増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	2	(0.60%)	4	(0.20%)
血中クロール増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	0	(0.00%)	2	(0.10%)
血中コレステロール減少	35	(3.26%)	11	(2.20%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	47	(2.37%)
血中コレステロール増加	4	(0.37%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	8	(2.41%)	13	(0.66%)
血中クレアチニン減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
血中クレアチニン増加	4	(0.37%)	2	(0.40%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(0.30%)
血中ブドウ糖増加	16	(1.49%)	5	(1.00%)	0	(0.00%)	17	(5.12%)	38	(1.92%)
血中乳酸脱水素酵素増加	28	(2.61%)	3	(0.60%)	4	(5.33%)	48	(14.46%)	83	(4.19%)
血中カリウム減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	14	(18.67%)	0	(0.00%)	14	(0.71%)
血圧低下	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
血圧上昇	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	11	(3.31%)	13	(0.66%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9	(0.84%)	3	(0.60%)	8	(10.67%)	36	(10.84%)	56	(2.83%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23	(2.14%)	8	(1.60%)	17	(22.67%)	64	(19.28%)	112	(5.65%)
血中トリグリセリド増加	8	(0.75%)	13	(2.59%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	21	(1.06%)
血中尿素増加	6	(0.56%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	8	(0.40%)
血中尿酸増加	14	(1.30%)	6	(1.20%)	0	(0.00%)	11	(3.31%)	31	(1.56%)
C-反応性蛋白増加	24	(2.24%)	9	(1.80%)	5	(6.67%)	62	(18.67%)	100	(5.05%)
CD4 リンパ球減少	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
白血球百分率数異常	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.10%)
好酸球数減少	2	(0.19%)	2	(0.40%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(0.20%)
好酸球数増加	14	(1.30%)	1	(0.20%)	12	(16.00%)	66	(19.88%)	93	(4.69%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45	(4.19%)	15	(2.99%)	11	(14.67%)	51	(15.36%)	122	(6.16%)
尿中ブドウ糖陽性	7	(0.65%)	3	(0.60%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	10	(0.50%)
グリコヘモグロビン減少	1	(0.09%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.10%)
グリコヘモグロビン増加	12	(1.12%)	4	(0.80%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	16	(0.81%)
顆粒球数減少	13	(1.21%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	13	(0.66%)
ヘマトクリット減少	259	(24.14%)	111	(22.16%)	57	(76.00%)	261	(78.61%)	688	(34.73%)
ヘマトクリット増加	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	3	(0.15%)
尿中血陽性	5	(0.47%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(0.30%)
ヘモグロビン減少	387	(36.07%)	179	(35.73%)	58	(77.33%)	284	(85.54%)	908	(45.84%)
ヘモグロビン増加	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	3	(0.15%)
心拍数増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
肝機能検査異常	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
リンパ球数減少	21	(1.96%)	2	(0.40%)	71	(94.67%)	321	(96.69%)	415	(20.95%)
リンパ球数増加	19	(1.77%)	7	(1.40%)	19	(25.33%)	110	(33.13%)	155	(7.82%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)	特定使用 成績調査 (2)	製造販売後 臨床試験		
単球数増加	26 (2.42%)	9 (1.80%)	3 (4.00%)	35 (10.54%)	73 (3.69%)
好中球数減少	404 (37.65%)	165 (32.93%)	70 (93.33%)	290 (87.35%)	929 (46.90%)
好中球数増加	4 (0.37%)	1 (0.20%)	6 (8.00%)	63 (18.98%)	74 (3.74%)
血小板数減少	430 (40.07%)	145 (28.94%)	43 (57.33%)	149 (44.88%)	767 (38.72%)
総蛋白減少	10 (0.93%)	10 (2.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	22 (1.11%)
総蛋白増加	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	10 (3.01%)	12 (0.61%)
尿蛋白	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
赤血球数減少	287 (26.75%)	128 (25.55%)	59 (78.67%)	265 (79.82%)	739 (37.30%)
赤血球数増加	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
網状赤血球数減少	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
網状赤血球数増加	25 (2.33%)	20 (3.99%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	46 (2.32%)
甲状腺機能検査異常	1 (0.09%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
体重減少	24 (2.24%)	6 (1.20%)	32 (42.67%)	64 (19.28%)	126 (6.36%)
白血球数異常	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
白血球数減少	571 (53.22%)	209 (41.72%)	73 (97.33%)	318 (95.78%)	1171 (59.11%)
白血球数増加	3 (0.28%)	2 (0.40%)	2 (2.67%)	7 (2.11%)	14 (0.71%)
血中リン減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (10.67%)	0 (0.00%)	8 (0.40%)
血中リン増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
後骨髄球数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血小板数増加	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
好酸球百分率増加	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
好中球百分率減少	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
好中球百分率増加	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
単球百分率増加	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
リンパ球百分率増加	4 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
尿中蛋白陽性	5 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	6 (0.30%)
遊離トリヨードチロニン増加	6 (0.56%)	0 (0.00%)	5 (6.67%)	4 (1.20%)	15 (0.76%)
遊離トリヨードチロニン減少	3 (0.28%)	0 (0.00%)	8 (10.67%)	2 (0.60%)	13 (0.66%)
トランスアミナーゼ上昇	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
遊離サイロキシン減少	3 (0.28%)	0 (0.00%)	6 (8.00%)	5 (1.51%)	14 (0.71%)
遊離サイロキシン増加	3 (0.28%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	0 (0.00%)	7 (0.35%)
CD8 リンパ球減少	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (1.40%)	3 (0.60%)	1 (1.33%)	11 (3.31%)	30 (1.51%)
網状赤血球百分率増加	3 (0.28%)	4 (0.80%)	31 (41.33%)	235 (70.78%)	273 (13.78%)
網状赤血球百分率減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	81 (24.40%)	88 (4.44%)
肝酵素上昇	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
好中球数異常	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
便潜血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査						承認までの 状況	合計
	特定使用 成績調査 (1)		特定使用 成績調査 (2)		製造販売後 臨床試験			
傷害、中毒および処置 合併症	4	(0.37%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	18 (5.42%)	22 (1.11%)
化学物質中毒	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
凍瘡	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
足骨折	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顎の骨折	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
処置後局所反応	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
脊椎骨折	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
硬膜下血腫	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
歯牙損傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
口腔内損傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
外傷性骨折	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
擦過傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
挫傷	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4 (1.20%)	6 (0.30%)
舌損傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
関節損傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
処置による疼痛	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)

4) C型慢性肝炎に対する IFNβ 併用（24 週間投与及び 48 週間投与）での副作用発現頻度及び臨床検査値異常〔副作用発現頻度（臨床検査値の異常変動を含む）〕

IFNβ とリバビリンとの併用時に認められた副作用の発現率（承認時迄の調査の総計）は、174 例中 174 例（100%）であった。

副作用発現件数一覧表

（ ）内は発現率

調査対象疾患	C型肝炎		合計
	承認時迄の調査		
	24 週間投与試験 ^{注1)}	48 週間投与試験 ^{注2)}	
調査症例数	116 例	58 例	174 例
副作用発現症例数	116 例	58 例	174 例
副作用発現症例率	100%	100%	100%

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計
	承認時迄の調査				
	24 週間投与試験		48 週間投与試験		
感染症及び寄生虫症					
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(1.7)	1 (0.6)
胃腸炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2 (1.1)
咽喉頭炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1 (0.6)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2 (1.1)
外耳炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1 (0.6)
感染性表皮嚢胞	0	(0.0)	1	(1.7)	1 (0.6)
気管支炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1 (0.6)
急性中耳炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1 (0.6)
急性扁桃炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2 (1.1)
歯髄炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1 (0.6)
足部白癬	3	(2.6)	0	(0.0)	3 (1.7)
体部白癬	1	(0.9)	0	(0.0)	1 (0.6)
帯状疱疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1 (0.6)
単純ヘルペス	2	(1.7)	1	(1.7)	3 (1.7)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
爪白癬	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
尿路感染	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
白癬感染	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
麦粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻咽頭炎	29	(25.0)	9	(15.5)	38	(21.8)
鼻炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
蜂巣炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
扁桃炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
膀胱炎	2	(1.7)	3	(5.2)	5	(2.9)
齲蝕	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)						
黒子	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
脂漏性角化症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
免疫系障害						
サルコイドーシス	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
季節性アレルギー	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
甲状腺機能亢進症	1	(0.9)	2	(3.4)	3	(1.7)
甲状腺腫	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
代謝及び栄養障害						
高血糖	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
高尿酸血症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
食欲不振	71	(61.2)	32	(55.2)	103	(59.2)
低血糖症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
精神障害						
うつ病	1	(0.9)	8	(13.8)	9	(5.2)
易興奮性	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
感情的苦悩	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
感情不安定	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
気分変動	5	(4.3)	6	(10.3)	11	(6.3)
気力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
初期不眠症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
不安	3	(2.6)	6	(10.3)	9	(5.2)
不眠症	37	(31.9)	28	(48.3)	65	(37.4)
無感情	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
抑うつ気分	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
抑うつ症状	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
神経系障害						
意識消失	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
感覚鈍麻	5	(4.3)	8	(13.8)	13	(7.5)
記憶障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
傾眠	5	(4.3)	0	(0.0)	5	(2.9)
坐骨神経痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
錯感覚	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
視野欠損	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
振戦	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.3)
体位性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
大脳動脈狭窄	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
注意力障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
頭蓋内動脈瘤	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
頭痛	94	(81.0)	46	(79.3)	140	(80.5)
脳梗塞	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
脳底動脈狭窄	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
浮動性めまい	21	(18.1)	10	(17.2)	31	(17.8)
平衡障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
味覚異常	8	(6.9)	4	(6.9)	12	(6.9)
肋間神経痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
嗅覚減退	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
眼障害						
アレルギー性結膜炎	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
角膜びらん	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
眼そう痒症	2	(1.7)	2	(3.4)	4	(2.3)
眼の異常感	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
眼の異物感	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
眼脂	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
眼充血	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
眼精疲労	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
眼痛	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
結膜炎	5	(4.3)	0	(0.0)	5	(2.9)
結膜出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
結膜沈着物	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
光視症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
高眼圧症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
視神経乳頭陥凹	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
視力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
硝子体浮遊物	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
糖尿病性網膜症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
白内障	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
脈絡網膜障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
霧視	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
網膜出血	5	(4.3)	4	(6.9)	9	(5.2)
網膜静脈閉塞	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
網膜滲出物	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
乱視	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
涙液分泌低下	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
羞明	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
霰粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
耳及び迷路障害						
ろう	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
メニエール病	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
外耳痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
耳垢栓塞	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
耳不快感	2	(1.7)	2	(3.4)	4	(2.3)
耳鳴	5	(4.3)	3	(5.2)	8	(4.6)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
突発難聴	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
心臓障害						
徐脈	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
心房細動	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
動悸	12	(10.3)	3	(5.2)	15	(8.6)
頻脈	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
血管障害						
高血圧	5	(4.3)	3	(5.2)	8	(4.6)
潮紅	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
低血圧	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
アレルギー性鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
咽喉頭疼痛	16	(13.8)	3	(5.2)	19	(10.9)
咽頭不快感	4	(3.4)	2	(3.4)	6	(3.4)
咳嗽	13	(11.2)	8	(13.8)	21	(12.1)
呼吸窮迫	4	(3.4)	1	(1.7)	5	(2.9)
呼吸困難	11	(9.5)	4	(6.9)	15	(8.6)
喉頭不快感	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
湿性咳嗽	2	(1.7)	4	(6.9)	6	(3.4)
上気道の炎症	4	(3.4)	2	(3.4)	6	(3.4)
発声障害	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
鼻出血	7	(6.0)	6	(10.3)	13	(7.5)
鼻部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻閉	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻漏	6	(5.2)	0	(0.0)	6	(3.4)
喀血	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
喘息	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害						
おくび	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	47	(40.5)	20	(34.5)	67	(38.5)
胃炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
胃静脈瘤	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
胃不快感	20	(17.2)	10	(17.2)	30	(17.2)
萎縮性胃炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
下腹部痛	1	(0.9)	4	(6.9)	5	(2.9)
下痢	11	(9.5)	12	(20.7)	23	(13.2)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
逆流性食道炎	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
呼気臭	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼓腸	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
口の感覚鈍麻	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
口の錯感覚	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
口唇炎	4	(3.4)	2	(3.4)	6	(3.4)
口唇乾燥	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
口内炎	10	(8.6)	17	(29.3)	27	(15.5)
歯の障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
歯周炎	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
歯周病	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
歯肉炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
歯肉腫	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
歯肉腫脹	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.3)
歯肉出血	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
痔核	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
消化管運動障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
消化不良	4	(3.4)	1	(1.7)	5	(2.9)
上腹部痛	22	(19.0)	6	(10.3)	28	(16.1)
食道炎	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
食道癒攣	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
心窩部不快感	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
舌炎	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
舌痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
腸炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
排便障害	1	(0.9)	2	(3.4)	3	(1.7)
腹痛	3	(2.6)	5	(8.6)	8	(4.6)
腹部不快感	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
腹部膨満	6	(5.2)	1	(1.7)	7	(4.0)
便秘	18	(15.5)	7	(12.1)	25	(14.4)
嘔吐	15	(12.9)	13	(22.4)	28	(16.1)
肛門出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
肛門不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
肝胆道系障害						
胆石症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
胆嚢ポリープ	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	16	(13.8)	15	(25.9)	31	(17.8)
ひび・あかぎれ	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
円形脱毛症	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
過角化	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
乾皮症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
顔面腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
紅斑	9	(7.8)	8	(13.8)	17	(9.8)
紫斑	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
脂漏	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
湿疹	10	(8.6)	8	(13.8)	18	(10.3)
接触性皮膚炎	3	(2.6)	2	(3.4)	5	(2.9)
全身性そう痒症	6	(5.2)	2	(3.4)	8	(4.6)
全身性皮疹	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
多汗症	5	(4.3)	1	(1.7)	6	(3.4)
脱毛症	10	(8.6)	3	(5.2)	13	(7.5)
爪破損	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
頭部秕糠疹	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
剥脱性皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
発疹	28	(24.1)	10	(17.2)	38	(21.8)
斑状出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
皮下出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
皮脂欠乏症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮脂欠乏性湿疹	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
皮膚乾燥	5	(4.3)	0	(0.0)	5	(2.9)
皮膚亀裂	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
皮膚剥脱	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
面皰	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
毛髪変色	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
薬疹	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
冷汗	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
嵌入爪	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
蕁麻疹	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.3)
筋骨格系及び結合組織障害						
ガングリオン	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
顎関節症候群	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
関節硬直	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
関節痛	70	(60.3)	31	(53.4)	101	(58.0)
筋骨格系胸痛	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
筋骨格硬直	5	(4.3)	7	(12.1)	12	(6.9)
筋骨格不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痛	49	(42.2)	14	(24.1)	63	(36.2)
筋肉石灰沈着	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
筋力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
頸部痛	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
肩部痛	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
骨関節炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
四肢痛	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
四肢不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
重感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
側腹部痛	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
背部痛	22	(19.0)	9	(15.5)	31	(17.8)
変形性脊椎炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
腎及び尿路障害						
緊張性膀胱	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
尿管結石	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
尿閉	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
尿路結石	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
排尿困難	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
頻尿	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
生殖系及び乳房障害						
萎縮性外陰陰炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
性器出血	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
前立腺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
全身障害及び投与局所様態						
インフルエンザ様疾患	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
悪寒	94	(81.0)	49	(84.5)	143	(82.2)
易刺激性	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
異常感	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
顔面痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
顔面浮腫	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
胸痛	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
胸部不快感	10	(8.6)	3	(5.2)	13	(7.5)
倦怠感	104	(89.7)	50	(86.2)	154	(88.5)
口渇	4	(3.4)	4	(6.9)	8	(4.6)
穿刺部位疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
注射部位そう痒感	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
注射部位血腫	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
注射部位紅斑	5	(4.3)	4	(6.9)	9	(5.2)
注射部位腫脹	2	(1.7)	2	(3.4)	4	(2.3)
注射部位内出血	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
注射部位疼痛	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
熱感	6	(5.2)	1	(1.7)	7	(4.0)
発熱	114	(98.3)	57	(98.3)	171	(98.3)
疲労	1	(0.9)	2	(3.4)	3	(1.7)
浮腫	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
歩行困難	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
末梢性浮腫	6	(5.2)	2	(3.4)	8	(4.6)
末梢冷感	7	(6.0)	2	(3.4)	9	(5.2)
冷感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査						
C-反応性蛋白増加	18	(15.5)	13	(22.4)	31	(17.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26	(22.4)	12	(20.7)	38	(21.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	24	(20.7)	8	(13.8)	32	(18.4)
ヘマトクリット減少	78	(67.2)	46	(79.3)	124	(71.3)
ヘマトクリット増加	9	(7.8)	1	(1.7)	10	(5.7)
ヘモグロビン減少	87	(75.0)	46	(79.3)	133	(76.4)
ヘモグロビン増加	7	(6.0)	1	(1.7)	8	(4.6)
リンパ球形態異常	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
リンパ球百分率減少	36	(31.0)	14	(24.1)	50	(28.7)
リンパ球百分率増加	83	(71.6)	36	(62.1)	119	(68.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	(13.8)	10	(17.2)	26	(14.9)
血圧上昇	23	(19.8)	3	(5.2)	26	(14.9)
血小板数減少	67	(57.8)	41	(70.7)	108	(62.1)
血小板数増加	6	(5.2)	3	(5.2)	9	(5.2)
血中アミラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	20	(17.2)	5	(8.6)	25	(14.4)
血中アルブミン減少	67	(57.8)	27	(46.6)	94	(54.0)
血中カルシウム減少	33	(28.4)	31	(53.4)	64	(36.8)
血中カルシウム増加	6	(5.2)	1	(1.7)	7	(4.0)
血中クレアチニン減少	7	(6.0)	3	(5.2)	10	(5.7)
血中クレアチニン増加	3	(2.6)	2	(3.4)	5	(2.9)
血中コレステロール減少	34	(29.3)	15	(25.9)	49	(28.2)
血中コレステロール増加	10	(8.6)	2	(3.4)	12	(6.9)
血中トリグリセリド増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血中ビリルビン増加	33	(28.4)	16	(27.6)	49	(28.2)
血中リン減少	44	(37.9)	22	(37.9)	66	(37.9)
血中リン増加	3	(2.6)	5	(8.6)	8	(4.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	7	(12.1)	7	(4.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.9)	12	(20.7)	13	(7.5)
血中乳酸脱水素酵素減少	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	55	(47.4)	21	(36.2)	76	(43.7)
血中尿酸減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血中尿酸増加	62	(53.4)	21	(36.2)	83	(47.7)
血中尿素減少	11	(9.5)	6	(10.3)	17	(9.8)
血中尿素増加	13	(11.2)	7	(12.1)	20	(11.5)
好塩基球百分率減少	16	(13.8)	2	(3.4)	18	(10.3)
好塩基球百分率増加	19	(16.4)	5	(8.6)	24	(13.8)
好酸球百分率減少	25	(21.6)	9	(15.5)	34	(19.5)
好酸球百分率増加	25	(21.6)	8	(13.8)	33	(19.0)
好中球数減少	91	(78.4)	47	(81.0)	138	(79.3)
好中球数増加	37	(31.9)	10	(17.2)	47	(27.0)
抗甲状腺抗体陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
甲状腺機能検査異常	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
赤血球数減少	80	(69.0)	43	(74.1)	123	(70.7)
赤血球数増加	8	(6.9)	0	(0.0)	8	(4.6)
総蛋白減少	33	(28.4)	22	(37.9)	55	(31.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
総蛋白増加	6	(5.2)	2	(3.4)	8	(4.6)
体重減少	4	(3.4)	5	(8.6)	9	(5.2)
単球百分率減少	13	(11.2)	3	(5.2)	16	(9.2)
単球百分率増加	65	(56.0)	35	(60.3)	100	(57.5)
尿中ブドウ糖陽性	16	(13.8)	5	(8.6)	21	(12.1)
尿中血陽性	14	(12.1)	13	(22.4)	27	(15.5)
尿中蛋白陽性	54	(46.6)	34	(58.6)	88	(50.6)
白血球数減少	86	(74.1)	45	(77.6)	131	(75.3)
白血球数増加	7	(6.0)	1	(1.7)	8	(4.6)
網状赤血球数減少	28	(24.1)	17	(29.3)	45	(25.9)
網状赤血球数増加	91	(78.4)	41	(70.7)	132	(75.9)
遊離サイロキシン減少	0	(0.0)	5	(8.6)	5	(2.9)
遊離サイロキシン増加	0	(0.0)	3	(5.2)	3	(1.7)
遊離トリヨードチロニン減少	0	(0.0)	7	(12.1)	7	(4.0)
遊離トリヨードチロニン増加	1	(0.9)	5	(8.6)	6	(3.4)
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
擦過傷	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
転倒	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
凍瘡	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
背部損傷	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
橈骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

注1) C型慢性肝炎患者を対象とした24週間投与試験

注2) インターフェロンアルファ製剤の投与が困難と考えられるC型慢性肝炎患者を対象とした48週間投与試験：本試験の副作用発現率は48週間併用投与した際の投与開始24週間後の中間集計結果である。

注3) 「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.9.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

5) リバビリン・ソホスブビル併用国内第Ⅲ相臨床試験

ジェノタイプ2型C型慢性肝炎・C型代償性肝硬変 副作用発現状況

安全性評価対象例数	140例
副作用発現症例数	61例
副作用発現割合	43.6%

副作用名（器官別大分類・基本語）	発現例数	（割合）
血液およびリンパ系障害	16	(11.4%)
貧血	16	(11.4%)
耳および迷路障害	1	(0.7%)
回転性めまい	1	(0.7%)
胃腸障害	21	(15.0%)
悪心	6	(4.3%)
便秘	4	(2.9%)
口内炎	4	(2.9%)
腹部不快感	3	(2.1%)
口唇炎	2	(1.4%)
下痢	2	(1.4%)
上腹部痛	1	(0.7%)
歯肉痛	1	(0.7%)
嘔吐	1	(0.7%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名（器官別大分類・基本語）	発現例数	（割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(8.6%)
倦怠感	6	(4.3%)
疲労	3	(2.1%)
冷感	1	(0.7%)
易刺激性	1	(0.7%)
発熱	1	(0.7%)
肝胆道系障害	4	(2.9%)
高ビリルビン血症	4	(2.9%)
感染症および寄生虫症	3	(2.1%)
鼻咽頭炎	2	(1.4%)
咽頭炎	1	(0.7%)
臨床検査	6	(4.3%)
ヘモグロビン減少	5	(3.6%)
尿量増加	1	(0.7%)
代謝および栄養障害	1	(0.7%)
食欲減退	1	(0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	4	(2.9%)
筋肉痛	3	(2.1%)
関節痛	1	(0.7%)
神経系障害	12	(8.6%)
頭痛	7	(5.0%)
傾眠	3	(2.1%)
浮動性めまい	2	(1.4%)
味覚異常	1	(0.7%)
精神障害	4	(2.9%)
抑うつ気分	2	(1.4%)
不眠症	2	(1.4%)
腎および尿路障害	1	(0.7%)
着色尿	1	(0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.7%)
口腔咽頭痛	1	(0.7%)
皮膚および皮下組織障害	14	(10.0%)
そう痒症	6	(4.3%)
発疹	3	(2.1%)
脱毛症	2	(1.4%)
皮脂欠乏症	1	(0.7%)
皮膚炎	1	(0.7%)
接触性皮膚炎	1	(0.7%)
全身性そう痒症	1	(0.7%)
血管障害	2	(1.4%)
高血圧	2	(1.4%)

MedDRA/J version 16.1 で集計

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6) リバビリンとソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用

国内第Ⅲ相臨床試験 前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変 副作用発現状況

	12週間投与	24週間投与
安全性評価症例数	57例	60例
副作用発現症例数	26例	21例
副作用発現割合	45.6%	35.0%

	12週間投与		24週間投与	
	件	%	件	%
血液およびリンパ系障害				
貧血	14	24.6	13	21.7
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	0	0.0	1	1.7
胃腸障害				
悪心	4	7.0	0	0.0
口内炎	2	3.5	1	1.7
腹部不快感	1	1.8	0	0.0
便秘	1	1.8	0	0.0
下痢	0	0.0	1	1.7
胃食道逆流性疾患	1	1.8	0	0.0
嘔吐	1	1.8	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	1	1.8	3	5.0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	1	1.8	0	0.0
感染症および寄生虫症				
咽頭炎	2	3.5	1	1.7
ウイルス性上気道感染	1	1.8	1	1.7
鼻咽頭炎	1	1.8	0	0.0
臨床検査				
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	1.8	0	0.0
リパーゼ増加	1	1.8	0	0.0
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	0.0	1	1.7
神経系障害				
頭痛	6	10.5	1	1.7
緊張性頭痛	1	1.8	0	0.0
精神障害				
うつ病	0	0.0	1	1.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭不快感	2	3.5	0	0.0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1	1.8	2	3.3
発疹	2	3.5	1	1.7
湿疹	0	0.0	1	1.7
紅斑性皮疹	0	0.0	1	1.7

MedDRA/J version 20.0 で集計

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞EUの添付文書より

本剤と IFN α -2b を併用した臨床試験で最高の過量投与は、治験における自殺念慮の 1 例において 1 日に 10g の本剤（50 カプセル×200mg）、及び 3,900 万 IU（300 万 IU/回を 13 回皮下注射）の IFN α -2b の使用であった。患者は救急治療室で 2 日間観察されたが、その際には特に有害事象は認められていない。

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

11. 適用上の注意

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。

（解説）

PTP シートの誤飲防止対策を記載している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウス 3 及び 6 ヶ月間投与試験（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 ヶ月間、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 ヶ月間、ラットに 40mg/kg/日までを 24 ヶ月間、*p53*^{+/+}トランスジェニックマウスに 300mg/kg/日までを 6 ヶ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）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

15.2.1 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る。その原因は明らかではないが、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た。

15.2.2 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 ヶ月目に増加したとの報告があることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15.2.3 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の成績では陽性であった。また、癌原性試験ではマウスに 75mg/kg/日までを 18 ヶ月間、ラットに 40mg/kg/日までを 24 ヶ月間、*p53*^{+/-}トランスジェニックマウスに 300mg/kg/日までを 6 ヶ月間投与しても、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た。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁷⁾

リバビリンの一般症状、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した。その結果、下表に示すとおり、一般症状において、推定臨床投与量の約 23 倍の 300mg/kg（経口）で、体位変換時の受動性の低下が 5 例中 2 例、反応性の低下、うずくまり、耳介攣縮及び弱い非特異的な行動変化が 1 例に認められた。麻酔作用において推定臨床投与量の約 15 倍の 200mg/kg（経口）で麻酔時間の延長がみられた。その他の試験項目においてはいずれも作用はみられなかった。

リバビリンの安全性薬理試験成績

試験項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量又は濃度	特記すべき所見
1. 一般症状に及ぼす影響				
Irwin の変法	ラット(5)	経口	10,30,100, 300mg/kg	300mg/kg で体位変換時の受動性の低下(2)、反応性の低下(1)、うずくまり(1)、耳介攣縮(1)、弱い非特異的な行動変化(1)
2. 中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動(Irwin の変法)	ラット(5)	経口	10,30,100, 300mg/kg	作用なし
麻酔作用(ペントバルビタール麻酔)	マウス(10)	経口	10,30,100, 200mg/kg	200mg/kg で麻酔時間を45%延長
痙攣作用(電撃痙攣)				
協力作用	マウス(10)	経口	200mg/kg	作用なし
拮抗作用				作用なし
痛覚(圧刺激)	マウス(10)	経口	200mg/kg	作用なし
体温	ラット(8)	経口	200mg/kg	作用なし
3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸(アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる収縮)	モルモット(5)	<i>in vitro</i>	1,10,100µg/mL	作用なし
4. 呼吸・循環器系に及ぼす影響				
呼吸、血流量	ラット(5)	胃内	200mg/kg	作用なし
血圧、心拍数、心電図	無麻酔ラット (6)	経口	200mg/kg	作用なし
5. 消化器系に及ぼす影響				
腸管内輸送能	ラット(6)	経口	200mg/kg	作用なし
胃内容排出能				作用なし
胃粘膜				作用なし
6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響				
尿量	ラット(6)	経口	200mg/kg	作用なし
尿中電解質(Na ⁺ ,K ⁺)				作用なし
糸球体濾過速度 (クレアチニークリアランス)				作用なし

区. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁸⁾

経口投与では、各動物種に共通して消化管への影響を示唆する変化がみられ、主な変化としては軟便、粘液便、胃腸管の出血を示唆する暗赤色物質貯留、十二指腸潰瘍又は嘔吐が観察された。腹腔内投与でも消化管への影響を示唆する変化がみられた。

単回投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)	
マウス	強制経口	1260, 3160, 6310, 10000	LD ₅₀	♂:>10000
	腹腔内	750, 1000, 1160, 1330, 1780	LD ₅₀	♂:1268
ラット	強制経口	2150, 2930, 3980, 5410, 6310, 7300	LD ₅₀	♂:4116 ♀:5827
	腹腔内	1000, 1470, 1780, 2150, 3160	LD ₅₀	♂:1758 ♀:1554
モルモット	強制経口	1470, 2150, 3160, 4640, 6810	LD ₅₀	♂:2313
	腹腔内	631, 794, 1000, 1590, 2510, 3980	LD ₅₀	♂:823
イヌ	強制経口	30→240, 60→480, 120	死亡なし	

(2) 反復投与毒性試験⁴⁹⁾

反復投与試験では、ラット及びイヌを用いてリバビリンを 1~12 ヶ月間経口投与した。その結果、ラット及びイヌにみられた主な毒性の標的器官は、赤血球 (10mg/kg 以上で減少) 及び骨髄 (20mg/kg 以上で低形成) であり、その他、消化管 (15mg/kg 以上で腸炎)、胸腺及びリンパ節 (20mg/kg 以上でリンパ球減少) への影響がみられた。赤血球系パラメータの減少 (貧血) は、いずれの動物種でも推定臨床投与量 (ヒト体重を 60kg 以下及び 60kg 超でそれぞれ 600 及び 800mg/日:10 又は 13mg/kg に相当) と同用量で認められた。

リバビリンの影響は、概してラットよりイヌで強く認められた。

反復投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)	
ラット	28 日間強制経口	30, 60, 120	無毒性量	<30
	30 日間混餌経口	10, 40, 160, 320	無毒性量	<10
	52 週間混餌経口	1, 10, 30, 90	無毒性量	1
イヌ	28 日間強制経口	15, 30, 60	無毒性量	<15
	30 日間強制経口	5, 10, 20, 40	無毒性量	5
	52 週間強制経口	5, 10, 20	無毒性量	5

(3) 遺伝毒性試験⁵⁰⁾

リバビリンについて 6 種類の遺伝毒性試験を実施した。その結果、細菌を用いた復帰突然変異試験、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は陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、BALB/c 3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験及びマウス小核試験では陽性を示し、リバビリンは遺伝毒性を有すると判断された。その発生機序は、Inosine mono-phosphate (IMP) dehydrogenase の阻害による細胞内 GTP の低下による核酸レベルの不均衡と考えられ、DNA の直接傷害によるものではないと推定された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験⁵¹⁾

マウス及びラットを用いてリバビリンのがん原性試験を実施した結果、発がん性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵²⁾

ラット又はウサギを用いてリバビリンの妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験を実施した。また、次世代の出生児の成長、発達、行動及び生殖能力を検討する目的で、ラットを用いて出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験を実施した。その結果、親動物の生殖能力、出生児の成長、機能発達及び生殖能力への影響は認められなかったが、器官形成期投与では 1.0mg/kg 以上で胎児発育抑制、着床後死亡（胚・胎児致死）率の増加又は催奇形性がみられた。

生殖発生毒性試験一覧表

試験項目	動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)		
				試験結果 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)	
妊娠前及び 妊娠初期 投与試験	ラット	強制経口 ♂交配 9 週前～交配終了 ♀交配 14 日前～妊娠 5 日	♂10,40,160 ♀0.3,1,10	無毒性量	親動物：一般毒性♂	40
					♀	10
器官形成期投与 試験	ラット	強制経口 妊娠 6～15 日	0.3,1,10	無毒性量	生殖毒性♂	160
					♀	10
周産期及び 授乳期 投与試験 ^{a)}	ラット	強制経口 妊娠 15 日～分娩後 21 日	0.1,0.3,1	無毒性量	胚	10
					出生児	0.3
出生前及び出生 後の発生並びに 母動物の機能	ラット	強制経口 妊娠 6 日～分娩後 20 日	0.1,0.3,1	無毒性量	母動物：一般毒性	10
					生殖毒性	10
精巢・精子への 影響	マウス	強制経口 3,6 ヶ月間	35,75,150	無毒性量	<35	
		強制経口 3 ヶ月間	1,15,35,75	無毒性量	1	

a)出生児は生後 21 日まで観察

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁵³⁾

リバビリンのモルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験の結果はいずれも陰性であり、リバビリンに抗原性が発現する可能性は極めて低い。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レベトール®カプセル 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
有効成分：リバビリン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「IV. 12. その他」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リバビリン錠 200mgRE 「マイラン」

7. 国際誕生年月日

1999年5月7日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レベトール®カプセル 200mg	2001年11月21日	21300AMY00493000	2001年12月7日	2001年12月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2004年10月22日： 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
2005年12月22日： 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」以外のC型慢性肝炎
2009年10月16日： インターフェロンベータとの併用によるC型慢性肝炎
2011年12月22日： 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
2015年7月29日： ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変
2016年9月28日： オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎
2017年3月24日： ソホスブビルとの併用によるセログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変

X. 管理的事項に関する項目

- 2018年8月22日： インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）の承認整理に伴い、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型慢性肝炎に関する効能・効果及び用法・用量を削除
- 2019年1月8日： 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
- 2019年12月18日： オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の承認整理に伴い、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎に関する効能・効果及び用法・用量を削除

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018年3月29日

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型慢性肝炎、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

オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

インターフェロンベータとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

[医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない]

11. 再審査期間

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

：2001年11月21日～2007年11月20日（6年）

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型慢性肝炎（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）

：2004年10月22日～2012年10月21日（8年）

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型慢性肝炎（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量以外）

：2005年12月22日～2012年10月21日（7年：上記期間の残余期間）

インターフェロンベータとの併用によるC型慢性肝炎（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）

：2009年10月16日～2013年10月15日（4年）

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

：2011年12月22日～2015年12月21日（4年）

ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変

：2015年7月29日～2023年3月25日

ソホスブビルとの併用によるセログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変

：上記ソホスブビルとの併用の残余期間（2017年3月24日～2023年3月25日）

オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎

：2016年9月28日～2023年9月27日

X. 管理的事項に関する項目

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

: 2019 年 1 月 8 日～2027 年 1 月 7 日 (8 年)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レベトール®カプセル 200mg	6250022M1021	6250022M1021	114570002	610451031

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Schvarcz R et al. *J Med Virol*. 1995; 46: 43-7. (PMID : 7623006)
- 2) Poynard T et al. *Lancet*. 1998; 352: 1426-32. (PMID : 9807989)
- 3) 飯野四郎ほか. 肝胆膵. 2004; 49: 1099-121.
- 4) 豊田成司ほか. 臨床医薬. 2002; 18: 539-63.
- 5) 深瀬広幸ほか. 臨床医薬. 2002; 18: 521-38.
- 6) 社内資料：国内試験における至適用量の検討（2001年11月21日承認、CTDト.1.(2)）
- 7) 熊田博光ほか. 肝胆膵. 2006; 52: 645-63.
- 8) 熊田博光ほか. 肝臓. 2012; 53: 803-13.
- 9) Omata M et al. *J Viral Hepat*. 2014; 21: 762-8. (PMID : 25196837)
- 10) Zeuzem S et al. *N Engl J Med*. 2014; 22: 1993-2001. (PMID : 24795201)
- 11) Foster GR et al. *Gastroenterology*. 2015; 149: 1462-70. (PMID : 26248087)
- 12) Sulkowski MS et al. *JAMA*. 2014; 312: 353-61. (PMID : 25038354)
- 13) Molina JM et al. *Lancet*. 2015; 385: 1098-106. (PMID : 25659285)
- 14) 社内資料：ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用国内第Ⅲ相試験（2019年1月18日承認、CTD2.7.6.3.）
- 15) 社内資料：リバビリンの抗HCV作用機序（2001年11月21日承認、CTDホ.1.(2).7)）
- 16) 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、CTD2.6.2.2）
- 17) 社内資料：耐性ウイルスの出現に関する検討（2001年11月21日承認、CTDホ.1.(5)）
- 18) 社内資料：レプリコンを用いたリバビリンの評価試験
- 19) 社内資料：反復投与（2004年10月22日承認、CTD2.7.2.2）
- 20) 熊田博光ほか. 臨床医薬. 2002; 18: 593-614.
- 21) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(4)）
- 22) 社内資料：食事の影響（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(5)）
- 23) Glue P et al. *Hepatology*. 2000; 32: 647-53. (PMID : 10960463)
- 24) 社内資料：制酸剤の影響（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(6)）
- 25) 社内資料：ヒトにおける体内動態（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(1)）
- 26) Patil SD et al. *Pharm Res*. 1998; 15: 950-2. (PMID : 9647364)
- 27) 社内資料：組織内分布（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(2).1)）
- 28) 社内資料：胎盤・胎児移行性（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(2).2)）
- 29) 社内資料：乳汁移行性（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(4).3)）
- 30) 社内資料：血漿蛋白結合率（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(2).3)）
- 31) Zimmerman TP et al. *Biochem Pharmacol*. 1978; 27: 709-16. (PMID : 207278)
- 32) Page T et al. *Int J Biochem*. 1990; 22: 379-83. (PMID : 2159925)
- 33) 社内資料：代謝：ラット（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(3).1.①）
- 34) 社内資料：代謝：サル（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(3).1.②）
- 35) 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、CTDへ.3.(3).2.①）
- 36) 社内資料：肝薬物代謝酵素誘導（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(3).2.②）
- 37) 社内資料：胆汁中排泄（2001年11月21日承認、CTDへ.3.(4).2)）
- 38) 社内資料：人工透析による影響（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(9).3)）
- 39) 社内資料：腎機能障害患者（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(9)）
- 40) 社内資料：肝機能障害患者（2001年11月21日承認、CTDへ.4.(8)）
- 41) 社内資料：リバビルン生殖発生毒性試験（ラット）（2001年11月21日承認、CTDニ.3.(1)(2)(4)(5)）
- 42) 社内資料：リバビルン生殖発生毒性試験（ウサギ）（2001年11月21日承認、CTDニ.3.(3)(7)）
- 43) 社内資料：リバビルン生殖発生毒性試験（雄マウス）（2001年11月21日承認、CTDニ.3.(6)）

X I. 文献

- 44) Balzarini J et al. *J Biol Chem*. 1991; 266: 21509-14. (PMID : 1939181)
- 45) Lafeuillade A et al. *Lancet*. 2001; 357: 280-1. (PMID : 11214134)
- 46) Peyrin-Biroulet L et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 984-93. (PMID : 18657132)
- 47) 社内資料：一般薬理試験（2001年11月21日承認、CTDホ.2）
- 48) 社内資料：単回投与毒性試験（2001年11月21日承認、CTDニ.1）
- 49) 社内資料：反復投与毒性試験（2001年11月21日承認、CTDニ.2）
- 50) 社内資料：遺伝毒性（2001年11月21日承認、CTDニ.4）
- 51) 社内資料：がん原性試験（2001年11月21日承認、CTDニ.5）
- 52) 社内資料：生殖発生毒性試験（2001年11月21日承認、CTDニ.3）
- 53) 社内資料：抗原性試験（2001年11月21日承認、CTDニ.6.(2)）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な国における承認取得状況

国名	承認取得日
カナダ	2000年10月20日
イギリス	2001年3月26日
フランス	2001年3月26日
ドイツ	2001年3月26日
イタリア	2001年3月26日
米国	2001年8月7日

2020年1月改訂米国添付文書

国名	米国
販売名	REBETOL
剤形・規格	REBETOL カプセル 200mg REBETOL シロップ剤 40mg/mL
発売年	1998年
効能又は効果	REBETOLは、代償性肝疾患患者（3歳以上）におけるC型慢性肝炎の治療に、インターフェロンアルファ-2bもしくはペグインターフェロンアルファ-2bと併用されるヌクレオシドアナログである。 次の患者では、1コースの治療で奏効しなかった後に再治療によりベネフィットが得られる可能性は低くなる：前治療で無効であった患者、前治療でペグインターフェロン治療を行った患者、著明な架橋線維化又は肝硬変のある患者、ジェノタイプ1型感染患者。
用法及び用量	REBETOLは体重により用量調整すること。 副作用によって又は腎機能障害のある患者では減量又は中止が推奨される。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

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]

(参考情報)

- ・FDA 分類：該当なし

FDAは2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

REBETOL is contraindicated for use in pregnant women and in men whose female partners are pregnant [see *Contraindications (4)*]. Based on animal data, ribavirin use in pregnancy may be associated with birth defects. Data from the Ribavirin Pregnancy Registry are insufficient to identify a drug-associated risk of birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (see *Data*).

Ribavirin is known to accumulate in intracellular components from where it is cleared very slowly. In animal studies, ribavirin exposure was shown to have teratogenic and/or embryocidal effects (see *Data*).

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Human Data

Available data from the Ribavirin Pregnancy Registry on 88 live births from pregnancies in women directly exposed and 98 live births from pregnancies in women indirectly exposed (by a male partner) to ribavirin during pregnancy or during the 6 months prior to pregnancy show a higher rate of birth defects (9.09% and 6.12%, respectively) compared to a background birth defect rate of 2.72% in the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) birth defects surveillance system. No pattern of birth defects can be identified from these reports. The miscarriage rate was approximately 21%. The current sample size is insufficient for reaching definitive conclusions based on statistical analysis. Trends suggesting a common etiology or relationship with ribavirin exposure were not observed. Methodologic limitations of the Ribavirin Pregnancy Registry include the use of MACDP as the external comparator group. Limitations of using an external comparator include differences in methodology and populations, as well as confounding due to the underlying disease and comorbidities.

Animal Data

Embryotoxicity/teratogenicity studies with ribavirin were conducted in rats (oral doses of 0.3, 1.0 and 10 mg/kg on Gestation Days 6-15) and rabbits (oral dose of 0.1, 0.3 and 1.0 mg/kg on Gestation Days 6-18). Ribavirin demonstrated significant embryocidal and teratogenic effects at doses well below the recommended human dose in all animal species in which adequate studies have been conducted. Malformations of the skull, palate, eye, jaw, limbs, skeleton, and gastrointestinal tract were noted. The incidence and severity of teratogenic effects increased with escalation of the drug dose. Survival of fetuses and offspring was reduced [see *Contraindications (4)* and *Warnings and Precautions (5.1)*].

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ribavirin in human milk or the effects on the breastfed infant or milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REBETOL and any potential adverse effects on the breastfed infant from REBETOL or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

REBETOL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

REBETOL therapy should not be started until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to planned initiation of treatment. Patients should have periodic pregnancy tests during treatment and during the 6-month period after treatment has been stopped [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Contraception

Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for 6 months post-therapy based on a multiple-dose half-life ($t_{1/2}$) of ribavirin of 12 days (e.g., 15 half-lives for ribavirin

X II. 参考資料

clearance from the body). Male patients and their female partners should use effective contraception during treatment with REBETOL and for the 6-month post-therapy period [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Infertility

Based on animal data, REBETOL may impair male fertility. In animal studies, these effects were mostly reversible within a few months after drug cessation [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category X (2020年9月)

Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

(2) 小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

米国の添付文書 (2020年1月) の記載内容

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of REBETOL in combination with PegIntron has not been established in pediatric patients below the age of 3 years. For treatment with REBETOL/INTRON A, evidence of disease progression, such as hepatic inflammation and fibrosis, as well as prognostic factors for response, HCV genotype and viral load should be considered when deciding to treat a pediatric patient. The benefits of treatment should be weighed against the observed safety findings.

Long-term follow-up data in pediatric subjects indicates that REBETOL in combination with PegIntron or with INTRON A may induce a growth inhibition that results in reduced height in some patients [see *Warnings and Precautions (5.9)* and *Adverse Reactions (6.1)*].

Suicidal ideation or attempts occurred more frequently among pediatric patients, primarily adolescents, compared to adult patients (2.4% vs. 1%) during treatment and off-therapy follow-up [see *Warnings and Precautions (5.10)*]. As in adult patients, pediatric patients experienced other psychiatric adverse reactions (e.g., depression, emotional lability, somnolence), anemia, and neutropenia [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「IV. 12. その他」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

