

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

抗ウイルス剤

リバビリン錠200mgRE「マイラン」

Ribavirin Tab. 200mg RE "Mylan"

(リバビリン錠)

貯 法：気密容器に入れ室温保存
使用期限：3年
(容器に表示の使用期限内
に使用すること)

承認番号	22300AMX00237
薬価収載	2011年6月
販売開始	2011年8月
※ 効能追加	2017年2月

【警告】

- 本剤では催奇形性が報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(【禁忌】及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 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。(「2. 重要な基本的注意(4)」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊娠の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること。(「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕
- 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
- 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。〕
- 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。〕
- 慢性腎不全又はクレアチニクリアランスが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。〕
- 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。〕
- 重篤な肝機能障害患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕
- 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕

***【組成・性状】**

組成

販売名	リバビリン錠200mgRE「マイラン」
成分・分量 (1錠中)	日局 リバビリン 200mg
添加物	結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ

製剤の性状

本剤は白色～微黄白色の円形のフィルムコーティング錠である。

外 形			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	識別コード
表	裏	側面				
			約8.6	約4.6	約257	M929

*****【効能・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

*****【効能・効果に関する使用上の注意】**

- 本剤は、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対してはペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロン ベータと、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はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)と併用すること。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。
- C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあたってはHCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で 10^5 IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq./mL以上であることを確認すること。

*****【用法・用量】**

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

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超える80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

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

(1)投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL以上の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超える80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

(2)投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	400mg	200mg	200mg
60kgを超える80kg以下	600mg	200mg	400mg
80kgを超える	800mg	400mg	400mg

*****(用法・用量に関連する使用上の注意)**

1. 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C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
 - (1)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。
 - (2)インターフェロン ベータは、通常、成人は1日600万国際単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。
2. ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)1回1.0μg/kgを週1回皮下投与する。
3. 本剤の投与期間は、臨床効果(HCV RNA、ALT等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。
 - (1)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C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
 - 1)セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。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、他社の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。
 - 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。
 - (2)ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。
4. 本剤の使用にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。他社の国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり1日13mg/kgを超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の**(用法・用量に関連する使用上の注意)**を確認すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

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

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	本剤	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、又は投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm ³ 未満	中止	
血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm ³ 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (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	

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)
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 8.5g/dL未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし 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。(「1. 慎重投与」の項参照)

***【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- *** (1) 以下に該当する患者〔減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕
ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数が2,000/mm³未満、あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性
インターフェロンベータ併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満あるいは好中球数が2,000/mm³未満の患者
- (2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。〕
- (3) 痛風又はその既往歴のある患者〔血清尿酸濃度の上昇が報告されている。〕
- (4) アレルギー素因のある患者
- (5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕
- (6) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。〕
- (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕
- (8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕
- (9) 高血圧症の患者〔脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。〕
- (10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕
- (11) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- *** (1) 本剤の投与は、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロンベータとの併用のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。なお、本剤とペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- *(2) C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。
- *(3) C型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)との併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。
- (4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けるこ

と。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること。(【警告】及び【禁忌】の項参照)

- (5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること。(【警告】の項参照)

- *** (6) ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。

インターフェロンベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与開始後1週間は2~3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施すること。

また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。

- (7) 本剤の投与により、貧血(溶血性貧血等)を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用(めまい等)の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

- (8) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。(「1. 慎重投与」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

- (9) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。

- (10) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヌクレオシドアナログ (ジダノシン、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in vitro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、脳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in vitroにおいてジドブジンのリン酸化を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸(meTIMP)が蓄積すると考えられる。

***また、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用時には、上記以外に小柴胡湯、CYP1A2の基質(テオフィリン、チザニジン等)、CYP2D6の基質(メトプロロール、アミトリリウム等)、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジンとの相互作用が報告されているため、注意すること。
インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

***○ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1) **貧血^{注1)}(赤血球減少(250万/mm³未満)、ヘモグロビン減少)**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **無顆粒球症、白血球減少(2,000/mm³未満)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **血小板減少(50,000/mm³未満)**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **再生不良性貧血、汎血球減少**：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- 5) **抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「2.重要な基本的注意」の項参照)
- 6) **意識障害、幻覚、失神、難聴、妄想、痙攣、せん妄、認知症様症状(特に高齢者)、錯乱、昏迷、見当識障害、統合失調症様症状、興奮**：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **重篤な肝機能障害**：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **ショック**：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
- 9) **消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、小腸潰瘍**：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **呼吸困難、喀痰増加**：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) **脳出血**：脳出血が生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **脳梗塞**：脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **間質性肺炎、肺線維症、肺水腫**：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 14) **糖尿病(1型及び2型)**：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ので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) **急性腎障害等の重篤な腎障害**：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) **狭心症、心筋症、心不全、心筋梗塞**：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) **不整脈**：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) **敗血症**：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) **網膜症**：網膜症があらわれることがあるので、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、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 20) **自己免疫現象**：自己免疫現象によると思われる症状・徵候〔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、フォーグト・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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 21) **溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)**：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 22) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 23) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 貧血は主に溶血性貧血

(2) その他の副作用

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

		頻度不明
全 身 症 状		発熱、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様症状
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、激越、易刺激性、耳鳴、眼気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害、聴覚過敏、思考異常、片頭痛
血 液		白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数增多、網状赤血球数減少、網状赤血球数增多、好中球数增多、好酸球数增多、好塩基球数增多、单球数增多、赤血球数增多、白血球数增多、血小板数增多、ESR亢進
肝 臍		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、脂肪肝、γ-GTP上昇、LDH上昇、黄疸、Al-P上昇、ウロビリン尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT上昇、PIVKA II上昇、IV型コラーゲン値上昇、胆石症、胆囊ポリープ、AFP増加
腎 臍		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇、腎結石
循 環 器		房室ブロック、血管浮腫、頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫(四肢・顔面)、末梢性虚血
*** 消 化 器		食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口内・口唇炎、口腔炎 ^{注2)} 、舌色素沈着、口渴、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、歯齶・歯周・歯肉炎、胃炎、嚥下障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリープ、齶歯、口腔内出血、食道靜脈瘤
	皮膚	脱毛、そう痒、発疹、脂漏、皮膚刺激、紅斑、皮膚乾燥、湿疹、皮膚炎、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、荨麻疹、落屑、爪の異常、過角化、ざ瘡、光線過敏症、毛質異常、せつ、多形紅斑、皮膚潰瘍、水疱、汗疱
神 絏・筋		関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、舌麻痺、筋痙攣、四肢痛、感覺異常、関節炎、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、振戦、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、ニューロパシー、四肢不快感、腫脹、筋力低下、重感、右季肋部痛、麻痺(四肢・顔面)、CK(CPK)上昇
呼 吸 器		咳嗽、上気道炎、気管支炎、肺浸潤、鼻出血、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、嗄声、くしゃみ、肺炎、血痰、鼻閉、咽頭紅斑、鼻道刺激感、あくび、胸水、咽頭腫脹
眼		視野狭窄、視神経炎、視力喪失、乳頭浮腫、角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血等の網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、網膜渗出物、眼乾燥、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明、視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、視力異常、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫
投 与 部 位		注射部位反応(壞死、紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛、出血、皮膚炎、色素沈着、潰瘍)

	頻度不明
そ の 他	体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、腹水、性欲減退、CRP上昇、鉄代謝障害、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症、リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清鉄低下、血中コレステロール増加、高蛋白血症、耳痛、自己抗体産生、処置後局所反応、単純疱疹、中耳炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)、帶状疱疹、冷汗、腫瘍、高トリグリセライド血症、ヒアルロン酸増加、ヘモグロビンA1c減少、前立腺炎、サルコイドーシス、血中尿酸低下、勃起障害、痛風、創傷治癒遅延、脾腫、膀胱癌 ^{注4)} 、大腸癌 ^{注4)} 、悪性リンパ腫 ^{注5)}

注2) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

注4) インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

注5) 他社の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。

*** インターフェロン アルファ-2b製剤は承認整理済である。

○インターフェロン ベータとの併用の場合

(1) 重大な副作用(頻度不明)

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

2) **白血球減少(2,000/mm³未満)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)、血小板減少(50,000/mm³未満)**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

3) **重篤な肝障害**：著しいトランスマニナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **自己免疫現象によると思われる症状・徵候 [甲状腺機能異常等]**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **脳梗塞**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)

7) **せん妄、幻覚**：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。

9) **心不全**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

10) **溶血性尿毒症症候群(HUS)**：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **ネフローゼ症候群**：血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査(尿蛋白)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **糖尿病(1型及び2型)**：糖尿病が増悪又は発症することがある、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **敗血症**：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、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。

14) **網膜症**：網膜症があらわれることがあるので、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、視力低下、視野中の暗点が認められ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。

注6) 貧血は主に溶血性貧血

(2) その他の副作用

	頻度不明
全 身 症 状	発熱 ^{注7)} 、悪寒、全身倦怠感、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、血小板数減少、顆粒球数減少、白血球分画異常、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数增多、好酸球数增多、好中球数增多、血小板数增多、出血傾向、白血球数增多
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎 臓	蛋白尿、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、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、耳鳴、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、嗄声、鼻炎、気管支炎、鼻閉
消 化 器	食欲不振、恶心・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、口渴、歯周・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、鼓腸放屁、腸管機能異常、膀胱炎
皮 膚	湿疹、脱毛、ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑、丘疹
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注8)} 、眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫
注 射 部 位	発赤、疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血
そ の 他	関節痛、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP上昇、疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙攣、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頸部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇、CK(CPK)上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇

注7) 発熱に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ：1mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日)が認められている。〕(【禁忌】の項参照)

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中の移行が認められている。〕(【禁忌】の項参照)

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

(1) マウス3及び6ヵ月間投与試験(1～150mg/kg/日)で精子異常(15mg/kg/日以上)がみられたとの報告がある。(休薬により回復)

(2) ラット長期投与試験(24ヵ月間、10～40mg/kg/日)で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。

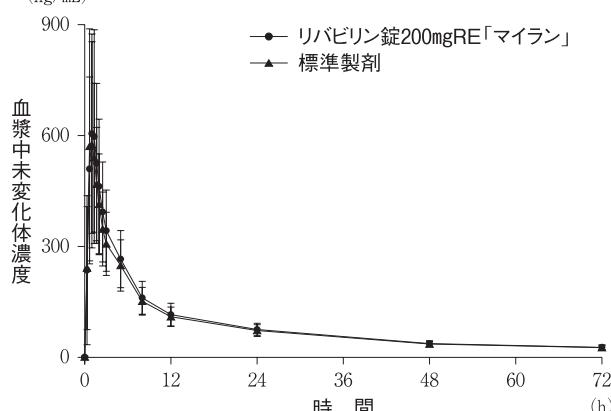
(3) 細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、p53^{+/−}トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

本剤と標準製剤(カプセル、200mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子20名にそれぞれリバビリンとして200mgを空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、5、8、12、24、48及び72時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MSにより測定したリバビリンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差はlog0.80～log1.25の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

(ng/mL)



	AUC t (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リバビリン錠200mg RE「マイラン」	6371.4±1579.8	701.9±299.7	1.2±0.7	30.0±4.9
標準製剤 (カプセル、200mg)	6053.5±1426.4	663.1±283.1	1.0±0.4	30.2±4.2

(mean ± sd, n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

***【薬効薬理】

リバビリンは、細胞内でリン酸化されて、リバビリン三リン酸となり、C型肝炎ウイルス(HCV)由来RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。RNAへのGTPの取り込みを阻害すると共にRNAに取り込まれて抗ウイルス作用を示す。但し、単独では効果がなく、ペグインターフェロンアルファ等と併用すると両者が協力的に作用すると考えられている²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

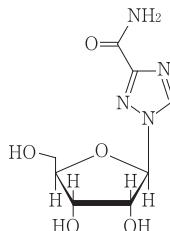
一般名：リバビリン(Ribavirin)

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

分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

水又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：167～171℃

結晶多形が認められる。

旋光度：[α]_D²⁰ -33.0～-37.0°(乾燥後、0.1g、水、10mL、100mm)

【取扱い上の注意】

安定性試験：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、60%RH、36ヵ月)の結果、3年間安定であることが確認された³⁾。

【包 装】

PTP 28錠(14錠×2)

*【主要文献】

- 1) 高田製薬(株)社内資料 (生物学的同等性)
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-5799, 2016.
- 3) 高田製薬(株)社内資料 (安定性試験)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

【製造販売】
高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1

【販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

【提携】
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号