



日本標準商品分類番号
87625

規制区分：劇薬
処方箋医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗ウイルス剤
コペガス錠200mg
COPEGUS[®]
リバビリン錠

承認番号	21900AMX00046
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
* 効能追加	2017年3月
** 再審査結果	2018年3月
国際誕生	2002年4月



【警告】

- 本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと(【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。
- 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること(「重要な基本的注意」及び「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、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人[動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。]
- 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[貧血により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[貧血により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。]
- 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。]
- 重度の肝機能障害のある患者[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[肝炎が重症化することがある。]

【組成・性状】

販売名	コペガス錠200mg	
成分(1錠中)	有効成分・含有量	リバビリン 200mg
	添加物	アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、トリアセチン
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠	
外形	平面	側面
		

長	径	約12.5mm
短	径	約6.7mm
厚	さ	約4.9mm
平均重量		約364mg

【効能・効果】

- ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者
 - インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン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-2a(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以下のいずれかの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
 - セログループ2(ジェノタイプ2)の患者
 - 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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤はペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はソホスブビルとの併用療法で使用すること。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。
- 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への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、血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

【用法・用量】

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)又はソホスブビルと併用すること。
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。

体重	1日投与量	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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)は、C型慢性肝炎においては、通常、成人には1回180μgを、C型代償性肝硬変においては、通常、成人には1回90μgを週1回、皮下に投与する。
- ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用によるC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与24週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。

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

3. ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用による臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、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。ただし、C型慢性肝炎において、セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。

4. ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)と併用する場合、本剤の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

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	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	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
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	75,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

5. ソホスビル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、ソホスビルの用法・用量は、ソホスビルの添付文書を確認すること。

6. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

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。

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	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/ μ L未満	変更なし	90 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後90 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(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	中止
ヘモグロビン量(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	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	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	1,000/ μ L未満	変更なし	45 μ gに減量
	750/ μ L未満	変更なし	22.5 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後45 μ gで再開可)
	35,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後22.5 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始1～4週時 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5～48週時 10g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始1～4週時 11g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5～48週時 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→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/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	中止

【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)アレルギー素因のある患者
- (2)心疾患のある患者又はその既往歴のある患者[貧血により心疾患が悪化することがある。]
- (3)腎機能障害のある患者[より重篤な障害に至ることがある。]
- (4)高血圧症の患者[脳出血があらわれることがある。]
- (5)中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者[中枢・精神神経障害が増悪することがある。]
- (6)骨髄機能抑制のある患者[重度の白血球減少、血小板減少を起すことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい(「重大な副作用」の項参照)。]
- (7)糖尿病の患者又はその既往歴、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。]
- (8)自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者[疾患が増悪又は顕性化することがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (9)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (10)体重50kg未満の患者[ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。]

2. 重要な基本的注意

- (1)ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)と併用する場合には、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)の添付文書の「使用上の注意」を必ず確認すること。
- (2)抗HCV剤と併用する場合には、抗HCV剤の添付文書の「使用上の注意」を必ず確認すること。

- (3)本剤による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、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。また、C型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (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カ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カ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】及び「その他の注意」の項参照)。
- (6)本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48週を超えて本剤を投与した場合の有効性・安全性は確立していない。
- (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、定期的な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)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。
- (9)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。
- (10)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。

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
ジダノシン	乳酸アシドーシス等のジダノシンの副作用を増強するおそれがある。	<i>in vitro</i> において、本剤はプリンスクレオシドのリン酸化を促進する。
スタブジン ジドブジン	本剤は、スタブジン及びジドブジンの効果を減弱する可能性がある。併用する場合には、血漿中HIV-RNA量を観察することが望ましい。HIV-RNA量が上昇した場合には、本剤の中止等適切な処置を行うこと。	<i>in vitro</i> において、本剤はスタブジン、ジドブジンのリン酸化を阻害する。
アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPase)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。

4. 副作用

* * <ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用の場合>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)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199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件(73.4%)、注射部位反応142件(71.4%)、倦怠感138件(69.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件(92.5%)、好中球減少178件(89.4%)、ヘモグロビン減少169件(84.9%)等であった。(承認時)

製造販売後調査等(特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)において、安全性評価の対象となった1210例中、臨床検査値の異常を含む副作用が953例に認められた。主な副作用は、痒疹症188件(15.5%)、倦怠感172件(14.2%)、発熱155件(12.8%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、ヘモグロビン減少383件(31.7%)、好中球減少357件(29.5%)、血小板減少242件(20.0%)等であった。(再審査終了時：2013年9月)

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)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61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感45件(73.8%)、発熱41件(67.2%)、痒疹症38件(62.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少58件(95.1%)、白血球減少54件(88.5%)、赤血球減少48件(78.7%)、血小板減少48件(78.7%)等であった。(効能追加承認時：2011年7月)

使用成績調査において、安全性評価の対象となった487例中、臨床検査値の異常を含む副作用が365例に認められた。主な副作用は、貧血108例(22.2%)、痒疹症45例(9.2%)、発熱35例(7.2%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、血小板数減少157例(32.2%)、好中球数減少131例(26.9%)、ヘモグロビン減少88例(18.1%)等であった。(再審査終了時：2018年3月)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、C型代償性肝硬変の再審査終了時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)の結果を合わせて算出した。

(1)重大な副作用

1)貧血[ヘモグロビン減少(8g/dL未満：6.9%^{X)}、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満：33.4%^{X)}、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満：37.2%^{X)}、赤血球減少(250万/ μ L未満：3.5%^{Y)}]：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

X)国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)における頻度を算出した。

Y)国内臨床試験における頻度を算出した。

2)汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少(50,000/ μ L未満)(頻度不明^{註2)})：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。

3)血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)(頻度不明^{註2)})：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、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、赤血球等)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。

- 4) 再生不良性貧血、赤芽球癆(頻度不明^{※2)})：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。
- 5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難(頻度不明^{※2)})：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、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に患者に対し注意を与えること。
- 6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(頻度不明^{※2)})：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) 肝炎の増悪、肝機能障害(頻度不明^{※2)})：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報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT)≥500IU/L]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) 自己免疫現象(頻度不明^{※2)})：自己免疫現象によると思われる症状・徴候[肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等]があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。
- 9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎(頻度不明^{※2)})：心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。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) 敗血症(頻度不明^{※2)})：易感染性となり、敗血症、肺炎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。
- 11) 脳出血(頻度不明^{※2)})：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、肺塞栓症(頻度不明^{※2)})：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) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)(頻度不明^{※2)})：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。
- 14) 糖尿病(頻度不明^{※2)})：糖尿病[1型及び2型]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) 甲状腺機能異常(頻度不明^{※2)})：甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。

- 16) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、多形紅斑(頻度不明^{※2)})：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の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、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。
- 17) 乾癬(頻度不明^{※2)})：乾癬が増悪又は発症することがあるので、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の中止を考慮すること。
- 18) 急性腎障害、ネフローゼ症候群(頻度不明^{※2)})：定期的に検査を行うなど、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎(頻度不明^{※2)})：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。
- 20) ショック(頻度不明^{※2)})：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。
- 21) 網膜症(頻度不明^{※2)})：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{※2)}	1%以上5%未満	1%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	倦怠感(15.5%)、発熱(15.5%)、頭痛、関節痛、脱力*	筋痛、悪寒	
消化器	食欲減退、舌色素沈着*	口内炎及び口腔内潰瘍形成、下痢・軟便、嘔気、腹部不快感、腹痛、味覚異常、便秘、嘔吐	胃炎、歯肉出血、口唇炎、口渇、消化不良、歯痛、腹部膨満、歯肉炎、舌炎、舌痛、膝炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、口内乾燥、嚥下障害
筋・骨格	骨痛*、筋炎*	背部痛、筋骨格硬直	筋痙攣、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、関節炎、筋脱力
精神・神経系	睡眠障害(不眠症)、攻撃性*、性欲減退*、悪夢*、嗜眠*	めまい、気分変動、感覚減退	不安、集中力低下、神経痛、易刺激性、異常感覚、嗅覚錯誤、傾眠、振戦、記憶障害、不快感、神経過敏、失神、知覚過敏、末梢性ニューロパシー
皮膚	痒疹症(15.2%)、発疹、脱毛症、接触性皮膚炎*	湿疹、紅斑、皮膚乾燥	蕁麻疹、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、多汗、寝汗、光線過敏症

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
血液	好中球数減少(31.6%)、ヘモグロビン減少(31.3%)、血小板数減少(24.7%)、貧血(20.8%)、白血球数減少(19.7%)、赤血球数減少(10.6%)、ヘマトクリット減少、リンパ球数減少		好酸球数増加、PTT延長
循環器		動悸	高血圧、胸痛、潮紅
肝臓	胆管炎*	γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇	Al-P上昇、脂肪肝
腎臓			血尿陽性、蛋白尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石
呼吸器	咳嗽	鼻・咽頭炎、咽喉頭痛、鼻出血、喀痰、鼻漏	咽頭不快感、気管支炎、鼻閉、咽頭紅斑、副鼻腔炎、嘔声
眼	角膜潰瘍*	網膜出血、網膜の微小循環障害 ^{注3)}	眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、眼痛、眼の異常感、眼乾燥、結膜充血、霧視
その他	注射部位反応 ^{注4)} 、勃起機能不全*、尿糖陽性*	トリグリセライド上昇、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、体重減少、電解質異常(カルシウム、リン等)、疲労、熱感、TSH上昇、CRP上昇、浮腫	耳鳴、疼痛、血中アルブミン減少、血糖上昇、胸部不快感、T ₄ 上昇・減少、尿路感染、冷感、異常感、難聴、T ₃ 上昇、TSH減少、耳閉感、中耳炎、外耳炎、痔出血、リンパ節症、耳痛、無力症、サルコイドーシス、慢性甲状腺炎

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損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) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、痒疹、硬結、腫脹、潰瘍等をみる可能性がある。

<ソホスブビルとの併用の場合>¹⁰⁾

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本剤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。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%)、痒疹症6例(4.3%)等であった。(承認時)

*ジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とソホスブビルを併用(24週間投与)した4つの海外第Ⅲ相臨床試験において、555例中403例(72.6%)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、疲労158例(28.5%)、頭痛110例(19.8%)、不眠86例(15.5%)、痒疹症77例(13.9%)、無力症63例(11.4%)、悪心63例(11.4%)等であった。(効能追加承認時)[ソバルディ錠400mgの添付文書による]

(1)重大な副作用

- 1) 貧血(11.4%)：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。
- 2) 高血圧(1.4%)：高血圧があらわれることがあり、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ので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。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。
- 3) 脳血管障害(頻度不明^{注5)})：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注5)}
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		痒疹症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙攣
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

注5) 国外の臨床試験においてのみ報告された副作用又は自発報告において報告された副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者ではヘモグロビン減少、血小板減少等の臨床検査値異常の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

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：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日以上)が認められている(【禁忌】の項参照)。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている(【禁忌】の項参照)。]

7. 小児等への投与

- 1) 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。]
- 2) 5～17歳のC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において、治療期間中に体重増加の遅れ及び身長伸びの遅れが認められたとの報告がある。

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、更には穿孔をお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

- ラット雄受胎能試験で精子数のわずかな減少(100mg/kg/日)がみられた(休薬により回復)。また、マウス4週間試験で精巣上体における精子減少(400mg/kg/日の途中死亡例)が報告されている。
- 細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験は陰性であったが、マウスリンパ腫細胞株を用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。がん原性試験でラットに60mg/kg/日までを2年間、p53+/-ノックアウトマウスに100mg/kg/日までを26週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】

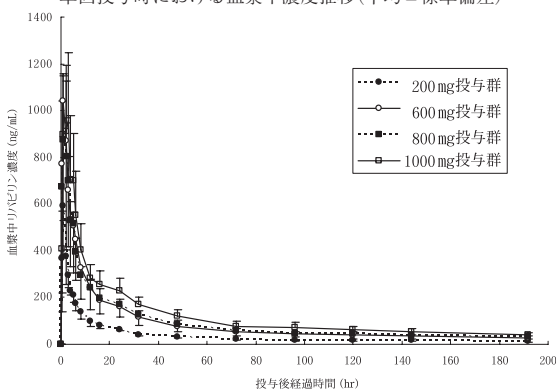
〈日本人における成績〉

血中濃度

1. 単回投与¹⁾

本剤200、600、800、1000mg^{註6)}を健康成人男性6名ずつに単回経口投与したときの血漿中リバビリン濃度は投与量に従って高くなった。投与後0.5～3時間(範囲)で最高値をとり、その後3相性の消失を示した。また、暴露量は用量増加に依存して増加する傾向が認められた。

単回投与時における血漿中濃度推移(平均±標準偏差)



健康成人男性における薬物動態パラメータ(中央値)

投与量 (mg)	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-192h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
200	1.00	543	7220	118	21.6	3450
600	1.00	949	16000	136	28.2	4880
800 ^{註6)}	1.50	1010	17100	85.4	36.9	5310
1000 ^{註6)}	3.00	1180	23300	122	33.3	5330

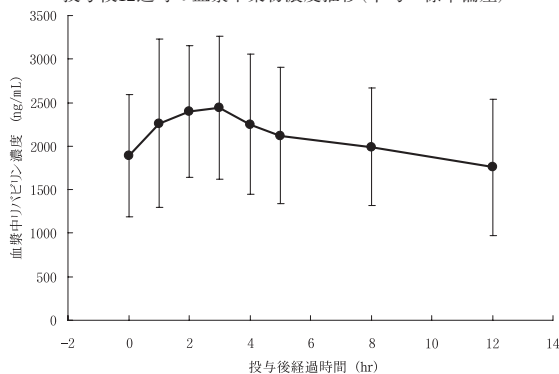
リバビリン投与後48時間までの累積尿中排泄率の中央値は200、600、800、1000mg^{註6)}投与量群でそれぞれ13.5%、10.1%、7.23%、7.86%で全被験者では8.97%であった。

2. 反復投与^{2,3)}

C型慢性肝炎患者(21名)にベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)[以後PEG-IFN]と併用して、体重に基づいて定められた用法・用量(600～1000mg/日^{註1)}、^{註6)}にて本剤を投与した際、投与後12週時には血漿中濃度は定常状態に達していた。(註1)400mg/日に減量した2例を含む)

なお、C型代償性肝硬変患者の薬物動態は、C型慢性肝炎患者のものと同様であった。

投与後12週時の血漿中薬物濃度推移(平均±標準偏差)



C型慢性肝炎患者における投与後12週時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ (n=21)	
tmax (hr)	2.96 ± 1.89
Cmax (ng/mL)	2710 ± 989
AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	25800 ± 9260 ^{註2)}

(平均値±標準偏差) #2) 解析対象例数は14例であった。

注6) 本剤の承認された1回用量は、200～600mgである。

3. PEG-IFNに対する薬物相互作用²⁾

C型慢性肝炎患者36例(本剤とPEG-IFN併用投与群、PEG-IFN単独投与群各18例)においてPEG-IFNと本剤の薬物相互作用を検討したところ、投与後12週時のCmax及びAUC_{0-168h}は両群で類似しており、本剤の併用はPEG-IFNの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

リバビリンとPEG-IFN併用投与群、PEG-IFN単独投与群におけるPEG-IFNの薬物動態パラメータ

	リバビリン+PEG-IFN併用投与群	PEG-IFN単独投与群
	n=18	n=18
tmax (hr)	73.6 ± 58.5	69.2 ± 34.8
Cmax (ng/mL)	30.5 ± 16.0	30.7 ± 14.2
AUC _{0-168h} (ng·hr/mL)	4080 ± 1860	4220 ± 1880

(平均±標準偏差)

〈外国人における成績(参考)〉

1. 食事の影響⁴⁾

本剤の単回経口投与後のバイオアベイラビリティは、高脂肪食を同時に摂取した場合に上昇した。本剤を高脂肪食とともに投与した場合は、絶食時に投与した場合と比較すると、吸収は遅くなり(tmaxが2倍)、AUC_{0-192h}及びCmaxはそれぞれ42%及び66%上昇した。

2. チトクロムP450への影響(in vitro)⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験系において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1及びCYP3A4の各基質の代謝に対するリバビリンの阻害能を検討したところ、これらCYP450分子種の各基質代謝に対して阻害はほとんど認められなかった。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布

(1) 血漿蛋白結合⁶⁾

¹⁴C-リバビリンのヒト血漿蛋白への結合はほとんど認められなかった(in vitro)。

(2) 組織内分布⁷⁾

雄ラットに¹⁴C-リバビリン20mg/kgを単回経口投与した時、放射能は各組織に速やかに分布し、多くの組織で血漿中放射能濃度を超える濃度を示した。高い濃度の放射能移行が認められた主な組織は消化管を除くと、肝臓、腎臓、心筋及び脾臓であった。放射能は精巣、小脳、大脳、脊髄にも少量認められた。

(3) 胎盤・胎児移行⁸⁾

妊娠13及び18日目のラットに¹⁴C-リバビリン20mg/kgを経口投与した時、胎児への放射能の移行が認められた。

2. 排泄

乳汁中移行⁷⁾

分娩後12日の授乳ラットに¹⁴C-リバビリン20mg/kgを単回経口投与した時、放射能(本薬及び代謝物)の乳汁中への移行が認められた。血漿中放射能は投与後1時間で最大濃度に達したが、乳汁中への放射能の移行はやや遅れ、投与後1時間では血漿中濃度の約1/2の濃度であり、投与後8時間で最大濃度に達した後、速やかに消失した。

【臨床成績】

〈ベグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用での成績〉

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

ジェノタイプ1bでインターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者を対象に、本剤とPEG-IFNの48週間併用投与群とPEG-IFN48週間単独投与群の比較試験²⁾を実施した。その結果、高ウイルス量(血中HCV-RNA 100KIU/mL以上)症例に対する投与終了後24週時のHCV-

RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN単独投与群で24.0% (23/96)であったのに対し、本剤とPEG-IFN併用投与群で59.4% (57/96)と有意に高いウイルス学的効果が認められた。

ジェノタイプ1bの初回治療例に対するウイルス学的効果

ウイルス量	リバビリン+PEG-IFN併用群 ^{注7)}	PEG-IFN単独群 ^{注8)}
≥100IU/mL	59.4% (57/96)	24.0% (23/96)

注7)本剤600~1,000mg/日×48週間+PEG-IFN180μg週1回×48週間

注8)PEG-IFN180μg週1回×48週間

また、インターフェロン既治療のC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験⁹⁾において、本剤とPEG-IFNの48週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で54.0% (54/100)、無効例で47.5% (19/40)及び再燃例で58.3% (35/60)であった。一方、インターフェロン既治療で「セログループ1かつ高ウイルス量」以外のC型慢性肝炎患者を対象とした製造販売後臨床試験⁹⁾において、本剤とPEG-IFNの24週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で69.4% (25/36)であった。

再治療例に対するウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	リバビリン+PEG-IFN			
		48週間併用投与 ^{注7)}			24週間併用投与 ^{注9)}
		全体	無効例	再燃例	
1a	<100IU/mL	100% (1/1)	-	100% (1/1)	-
1b	≥100IU/mL	50.6% (41/81)	51.4% (18/35)	50.0% (23/46)	0% (0/1) ^{注10)}
	<100IU/mL	66.7% (2/3)	0% (0/1)	100% (2/2)	0% (0/1)
2a	≥100IU/mL	57.1% (4/7)	0% (0/2)	80.0% (4/5)	78.6% (11/14)
	<100IU/mL	100% (2/2)	-	100% (2/2)	66.7% (2/3)
	不明	-	-	-	100% (1/1)
2b	≥100IU/mL	66.7% (4/6)	50.0% (1/2)	75.0% (3/4)	64.3% (9/14)
不明	≥100IU/mL	-	-	-	100% (1/1)
	<100IU/mL	-	-	-	100% (1/1)
合計		54.0% (54/100)	47.5% (19/40)	58.3% (35/60)	69.4% (25/36)

注7)本剤600~1,000mg/日×48週間+PEG-IFN180μg週1回×48週間

注9)本剤600~1,000mg/日×24週間+PEG-IFN180μg週1回×24週間

注10)登録時は低ウイルス量(<100IU/mL)であった症例

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善³⁾

C型代償性肝硬変患者に対する観察群を対照とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN90μg又は180μg^{注11)}とリバビリンの48週間併用投与におけるウイルス学的効果は、それぞれ17/61(27.9%)、17/63(27.0%)であった。

48週間併用投与におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	第Ⅱ/Ⅲ相試験	
		90μg群 ^{注11)}	180μg群 ^{注11)}
1a, 1b	≥100IU/mL	8/45(17.8%)	11/50(22.0%)
	≥500IU/mL	6/40(15.0%)	9/46(19.6%)
	100~500IU/mL	2/5 (40.0%)	2/4 (50.0%)
	<100IU/mL	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)
	合計	10/48(20.8%)	13/53(24.5%)
2a, 2b	≥100IU/mL	5/11(45.5%)	2/7 (28.6%)
	≥500IU/mL	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
	100~500IU/mL	4/5 (80.0%)	1/1(100.0%)
	<100IU/mL	1/1 (100%)	2/3 (66.7%)
	合計	6/12(50.0%)	4/10(40.0%)
不明	≥500IU/mL	1/1 (100%)	-
合計		17/61(27.9%)	17/63(27.0%)

注11)C型代償性肝硬変において、PEG-IFN180μgの用量は承認を取得していない。本効果において承認された用法・用量は1回PEG-IFN90μgを週1回皮下投与である。

<ソホスブビルとの併用での成績>¹⁰⁾

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者

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

投与終了後12週のSVR(SVR12率)

投与対象	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12)}	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12)}	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12)肝硬変の判定基準には、肝生検又はファイブスキャンの結果(>12.5kPa)が用いられている。

*ジェノタイプ3のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者<外国人における成績>

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、リバビリンとソホスブビルの併用(24週間投与)による4つの海外第Ⅲ相臨床試験が実施された。主要評価項目はSVR12率で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を下表に示す。

投与終了後12週のSVR(SVR12率)

試験	全体	代償性肝硬変 ^{注13)}		
		なし	あり	
I	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)
II	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)
III	未治療	-	-	-
	IFN既治療	94.1% (16/17例)	100% (11/11例)	83.3% (5/6例)
IV	未治療	91.2% (52/57例)	90.7% (49/54例)	100.0% (3/3例)
	IFN既治療	85.7% (42/49例)	92.3% (24/26例)	78.3% (18/23例)

注13)肝硬変の判定基準には、肝生検、ファイブスキャンの結果(12.5kPa超)若しくはファイブテストスコア(0.75超)かつAPRIスコア(2超)が用いられている。

*ジェノタイプ4のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者<外国人における成績>

未治療又は前治療のあるジェノタイプ4のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に、リバビリンとソホスブビルの併用(24週間投与)による3つの海外臨床試験が実施された。主要評価項目はSVR12率で、全体集団及び部分集団別のSVR12率を下表に示す。

投与終了後12週のSVR(SVR12率)

試験	全体	代償性肝硬変 ^{注13)}		
		なし	あり	
IV	未治療	83.9% (26/31例)	82.6% (19/23例)	87.5% (7/8例)
	IFN既治療	-	-	-
V	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)
VI	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13)肝硬変の判定基準には、肝生検、ファイブスキャンの結果(12.5kPa超)若しくはファイブテストスコア(0.75超)かつAPRIスコア(2超)が用いられている。

※海外臨床試験で用いられたリバビリンの用法・用量は、国内で承認されている用法・用量とは異なる。

【薬効薬理】

本剤とPEG-IFNとの併用により、本剤並びにPEG-IFNの抗ウイルス作用が増強され、その程度は相加的～準相乗的であった。本剤の詳細な作用機序は明らかではないが、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼの阻害作用と、ヘルパーT細胞のバランスを変動させる免疫調節作用とが抗HCV作用を示すと考えられる。

1. 抗ウイルス作用

(1)本剤はHCV-RNAレプリコン複製に対し*in vitro*で阻害活性を示し、PEG-IFNと併用することにより相加的～準相乗的な作用の増強が認められた。^{11,12)}

* (2)野性型HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの一過性発現レプリコン細胞に対するリバビリンのEC₅₀値はそれぞれ26.1、6.6、8.3、2.6、6.7、6.2、1.5及び7.1μmol/Lであった。¹³⁾

2. 作用機序^{11,14)}

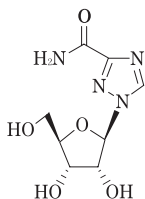
本剤は細胞内でリン酸化され、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼの活性を阻害した(*in vitro*)。また、本剤は刺激したヒト末梢血リンパ球からのTh1サイトカインの産生を増強し、Th2サイトカインの産生を抑制した(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リバビリン(Ribavirin)(JAN)

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

化学構造式：



分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

性状：白色の粉末または塊のある粉末で、水に溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)には溶けにくく、酢酸エチルにはほとんど溶けない。

融点：166～168℃

分配係数：弱酸性～弱アルカリ性領域で水相に分配する。

【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。

【包装】

コベガス錠200mg：56錠(PTP14錠×4)
140錠(PTP14錠×10)

【主要文献】

- 社内資料：第I相臨床試験(国内：JP18500)
- 社内資料：第III相臨床試験(PEG-IFN α-2a併用)(国内：JV15725)
- 社内資料：第II/III相臨床試験(PEG-IFN α-2a併用)(国内：JV19595)
- 社内資料：リバビリン単回経口投与時の食事の影響(国外：NR16230)
- 社内資料：酵素阻害試験(*in vitro*試験)
- 社内資料：血漿蛋白結合(*in vitro*試験)
- 社内資料：動物実験：組織内分布、乳汁中移行
- 社内資料：動物実験：胎盤・胎児移行
- 社内資料：製造販売後臨床試験(PEG-IFN α-2a併用)(国内：JV21134)
- ソバルディ錠400mg添付文書
- 社内資料：HCV-RNAレプリコン複製阻害作用(*in vitro*試験)
- 社内資料：リバビリンとPEG-IFN α-2aとの併用効果(*in vitro*試験)
- * 社内資料：リバビリンの抗HCV活性(PC-334-2009)
- 社内資料：リバビリンの免疫調節作用(*in vitro*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。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84013911