

1	販売名	レベトールカプセル 200mg																																			
2	一般名	リバビリン																																			
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社																																			
4	成分・分量	1カプセル中 リバビリン 200mg 含有																																			
5	用法・用量	<p>インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と併用すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">セログループ I (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">体重</td> <td style="text-align: center;">60 kg 以下</td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> <td style="text-align: center;">200 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">60 kg を超え 80 kg 以下</td> <td style="text-align: center;">800 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">80 kg を超える</td> <td style="text-align: center;">1,000 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">上記以外の患者</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">体重</td> <td style="text-align: center;">60 kg 以下</td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> <td style="text-align: center;">200 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">60 kg を超える</td> <td style="text-align: center;">800 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> <td style="text-align: center;">400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(下線：追加/変更)</p>						リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	セログループ I (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者	体重	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	上記以外の患者	体重	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg
		リバビリンの投与量																																			
		1日の投与量	朝食後	夕食後																																	
セログループ I (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者	体重	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																
	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																	
	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																	
上記以外の患者	体重	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																
	60 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																	
6	効能・効果	<p>1. 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</p> <p>(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者</p> <p>(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</p> <p>2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>・セログループ I (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者</p> <p style="text-align: right;">(下線：追加/変更)</p>																																			
7	備考	<p>輸入先国：プエルトリコ (米)</p> <p>輸入先製造業者名：シェリング・プラウ プロダクツ, エル. エル. シー.</p> <p>本剤は、プリンヌクレオシド類似体の抗ウイルス剤である。</p>																																			

添付文書（案）

劇薬 指定医薬品 要指示医薬品<sup>※1)</sup>

抗ウイルス剤

レベトール<sup>®</sup>カプセル 200mg

REBETOL<sup>®</sup>

リバビリンカプセル

貯法：凍結を避け10℃以下で保存のこと

使用期限：外箱等に記載

シエリング・プラウ

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	21300AMY00493
薬価収載	2001.12
販売開始	2001.12
国際誕生	1999.05
効能追加	

【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(3)」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(4)」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、ピダラビン等）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ンクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- 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】

1. 組成

成分	1カプセル中の含有量
有効成分	リバビリン 200mg
添加物	乳糖、ステアリン酸マグネシウム、その他2成分を含有する。

2. 性状

剤形	硬カプセル剤
色	白色・不透明
外形・大きさ	 号数：1号 長径：約 19.2mm
識別コード	シエリング・プラウ 200mg（カプセル）、シエリング・プラウ 921（PTPシート）

【効能・効果】

- 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
  - 血中 HCV RNA 量が高値の患者
  - 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）との併用による次の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））で血中 HCV RNA 量が高値の患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること（【臨床成績】の項参照）。C型慢性肝炎に対する本剤の単独療法は無効である。C型慢性肝炎に対する併用に当たっては、HCV RNA が陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。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 1Meq./mL 以上であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎であることを確認すること。

【用法・用量】

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。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。

	リバビリンの投与量	1日の投与量		
		朝食後	朝食後	夕食後
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	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
上記以外の患者	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
	60kg を超える	800mg	400mg	400mg

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1日1回 600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。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 1.5 μg/kg を週1回皮下投与する。
- C型慢性肝炎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（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。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビンの推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。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。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。それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である（【臨床成績】の項参照）。

注1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

3.国内臨床試験において、リパビル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、貧血の発現頻度が増加している。本剤の使用にあたっては、ヘモグロビン濃度が12g/dL以上であることが望ましい。投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合、下記を参考に本剤及びインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の用量を変更すること。

(1)心疾患又はその既往歴のない患者

ヘモグロビン濃度	本 剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)
10g/dL 未満	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL 未満	中止	中止

(2)心疾患又はその既往歴のある患者

ヘモグロビン濃度	本 剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)
10g/dL 未満 投与中、投与前値に比べて2g/dL以上の低下が4週間持続	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL 未満 減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

4.本剤の使用にあたっては、白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上であることが望ましい。投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合には、下記を参考に本剤及びインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の用量を変更すること。

検査項目	数 値	本 剤	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)
白血球数	1,500/mm <sup>3</sup> 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満		
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満		
白血球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	中止
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満		
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満		

### 【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)

- 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数がインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)併用時では2,500/mm<sup>3</sup>未満、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)併用時では2,000/mm<sup>3</sup>未満、あるいは血小板数120,000/mm<sup>3</sup>未満の患者及び女性[減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]
- 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。]
- 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。]
- アレルギー素因のある患者
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。]([薬物動態]の項参照)
- 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。]
- 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。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

### 2.重要な基本的注意

- 本剤の投与は、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用のため、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の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。
- C型慢性肝炎に対する本剤の単独療法は無効である。本剤はインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)と併用するが、48週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。
- 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)。
- 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)。
- 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。インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始4週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。
- 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。
- 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いため注意すること(「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)。

### 3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヌクレオシドアナログ(ジダノシン、硫酸アバカビル等)	ヌクレオシドアナログとの併用により乳酸性アシドーシスが報告されていることから、本剤は乳酸性アシドーシスを増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2ヶ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。プリンヌクレオシドアナログによる乳酸性アシドーシスを増強する可能性がある。
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。

また、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジン、トルブタミド、デキストロトルファ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(インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用の場合)

本剤とインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった793例全例に副作用が認められた。主

な副作用は発熱(96.7%)、倦怠感(91.3%)、頭痛(85.5%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球減少(90.2%)、好中球減少(83.0%)、ヘモグロビン減少(74.8%)、赤血球減少(67.6%)、ヘマトクリット減少(67.1%)等であった。(効能追加承認時)

(1)重大な副作用

- 1)貧血<sup>注2)</sup>(赤血球減少(250万/mm<sup>3</sup>未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(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)):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(頻度不明)、白血球減少(2,000/mm<sup>3</sup>未満)(10%以上)、顆粒球減少(1,000/mm<sup>3</sup>未満)(64.2%):定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)血小板減少(50,000/mm<sup>3</sup>未満)(頻度不明<sup>注3)</sup>):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(頻度不明<sup>注3)</sup>)、汎血球減少(頻度不明):骨髓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(10%以上)、自殺企図(1%未満):患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥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、投与にあたってはこれら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、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。
- 6)意識障害、痙攣、見当識障害、せん妄、錯乱(頻度不明)、幻覚、躁状態、妄想(1%未満)、昏迷(5%未満)、攻撃的行動(頻度不明<sup>注3)</sup>)、統合失調症様症状、失神、痴呆様症状(特に高齢者)、興奮(頻度不明)、難聴(5%未満):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(1%未満):定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8)ショック(頻度不明<sup>注3)</sup>):観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与をただちに中止すること。
- 9)消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎(頻度不明):観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10)呼吸困難、喀痰増加(10%以上):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(頻度不明):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(頻度不明):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(頻度不明):発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合にはただ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(頻度不明):糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15)急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明):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)心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症(頻度不明):定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 17)不整脈(頻度不明):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(頻度不明):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(頻度不明):網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 20)自己免疫現象(頻度不明):自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等]があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 21)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell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。
- 22)横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2)貧血は主に溶血性貧血

注3)頻度が明確となる調査によるものではない(海外報告)。

(2)その他の副作用

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

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状 <sup>注4)</sup>	発熱(96.7%)、倦怠感(91.3%)、悪寒		インフルエンザ様症状
精神神経系	頭痛(85.5%)、不眠(61.0%)、めまい、易刺激性、耳鳴、眠気	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、聴覚過敏、感情鈍麻、思考異常	構語障害、激越、片頭痛
血液	白血球減少(90.2%)、好中球減少(83.0%)、ヘモグロビン減少(74.8%)、赤血球減少(67.6%)、ヘマトクリット減少(67.1%)、リンパ球減少(66.7%)、血小板減少(55.5%)、貧血、リンパ球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多、網状赤血球減少	赤血球増多、白血球増多、血小板増多、ESR亢進	
肝臓 <sup>注5)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	黄疸、AL-P上昇、ウロビリノ尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT異常	
腎臓	頻尿	血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎	BUN・クレアチニン上昇
循環器	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	房室ブロック、血管浮腫
消化器	食欲不振(81.3%)、悪心・嘔吐(53.2%)、腹痛(52.8%)、口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、下痢、便秘、口内・口唇炎	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 <sup>注6)</sup> 、腸炎、歯髄・歯周・歯肉炎、口内乾燥