

抗ウイルス剤
レベトール[®]カプセル 200mg
＜リバビリンカプセル＞

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

市販直後調査の結果報告

(2016年1月28日現在)

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
平素は、レベトール[®]カプセル 200mg の適正使用にご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、2015年7月29日のソホスブビルとの併用に対する一部承認事項変更以降、6ヵ月間にわたりご協力を賜りましたレベトール[®]カプセル 200mg の市販直後調査は2016年1月28日をもって調査期間を終了致しました。

この度、本調査期間中に国内でご提供いただきました副作用を取りまとめた「結果報告」を作成いたしましたので、今後のご診療の一助としていただければ幸甚に存じます。

本調査期間中、先生におかれましては、日常のご診療・ご研究等でお忙しいところ、多大なるご協力を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

弊社では、今後もレベトール[®]カプセル 200mg をはじめとする弊社製品の安全情報の収集や提供に努め、適正使用の推進に取り組んでまいりますので、引き続きご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

2016年3月

MSD 株式会社

〔お問い合わせ先〕

—MSD 株式会社 医薬情報担当者

—MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

電話番号：0120-024-961

受付時間：9：00～17：30（土日祝日・当社休日を除く）

【市販直後調査の概要】

1. 製品名: レベトール[®]カプセル 200mg (一般名: リバビリン)
2. 適応症: 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
3. 調査期間: 2015 年 7 月 29 日 (追加承認日) から 2016 年 1 月 28 日まで

【推定患者数】

一部承認事項変更日から 6 ヶ月間にレベトール[®]カプセル 200mg とソホスブビルとの併用療法が行われた患者は、発売から 6 ヶ月間の製品出荷数量から約 10,000 人と推定されます。

※算出方法: 一部承認事項変更日以降から毎日 600mg (体重 60kg 以下) が処方された場合の推定であり、正確な患者数ではありません。

【収集された副作用】

2015 年 7 月 29 日から 2016 年 1 月 28 日までに収集された、ソホスブビルとの併用で発現したレベトール[®]カプセル 200mg の副作用 (本剤との因果関係を否定できない有害事象) は、176 例 330 件、重篤な副作用は 46 例 91 件でした (表 1「副作用集計表」参照)。報告された主な副作用件は、「貧血」が 30 件と最も多く、次いで「ヘモグロビン減少」が 26 件、「発疹」が 12 件、「血中ビリルビン増加」が 11 件でした。主な重篤な副作用件数は、「貧血」が 7 件、「心不全」及び「関節痛」がそれぞれ 4 件、「食欲減退」、「発疹」及び「腎機能障害」がそれぞれ 3 件でした。また、死亡に至った副作用が 3 例で報告されています。

「心不全」、「食欲減退」及び「腎機能障害」はソホスブビルとの併用においては使用上の注意に記載のない「未知の副作用」です。重篤な副作用の一覧を表 2 に、開示できる情報のある副作用症例に関する情報を表 3 に示します。

【集計表及び一覧表をご参照いただくときの注意事項】

- ・ 表中の副作用は、報告いただいた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J 18.1) の基本語 (PT: Preferred Term) に読み替えて記載しております。
- ・ 表 2 及び表 3 中の日数表示は、本剤投与開始日を 1 日とカウントして記載しております。
- ・ 本集計後に追加情報等があった場合、副作用名、重篤性、件数などが変更される場合があります。
- ・ 自発報告としてお知らせいただいた副作用を基に件数を集計しておりますので、臨床試験等とは異なり、総症例数は明らかではなく、厳密な発現頻度は算出できません。

表 1：レベトール®カプセル 200mg 市販直後調査（結果報告）

副作用集計表

（2016年1月28日現在）

本集計後に追加情報等があった場合、重篤性、副作用名、件数などが変更される場合があります。

器官別大分類/副作用名	計	重篤
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	1	
胃腸炎	1	
帯状疱疹	2	
インフルエンザ	1	
口腔カンジダ症	1	
肺炎	6	2
副鼻腔炎	1	
尿路感染	2	1
耳帯状疱疹	1	
血液およびリンパ系障害		
貧血	30	7
大球性貧血	1	
免疫系障害		
薬物過敏症	1	1
代謝および栄養障害		
脱水	1	
高血糖	1	1
高尿酸血症	1	
低血糖	1	1
低カリウム血症	2	2
亜鉛欠乏	1	
食欲減退	7	3
精神障害		
攻撃性	1	
不安	2	
うつ病	1	
不快気分	1	
初期不眠症	1	

器官別大分類/副作用名	計	重篤
不眠症	2	
抑うつ症状	1	
神経系障害		
意識変容状態	2	2
無嗅覚	1	
脳出血	2	2
注意力障害	1	
浮動性めまい	3	
構語障害	1	
味覚異常	3	
頭痛	10	
意識消失	3	
嗅覚錯誤	1	
痙攣発作	2	2
傾眠	1	
失神	1	1
第7脳神経麻痺	1	
低酸素性虚血性脳症	1	1
眼障害		
虹彩炎	1	1
霧視	1	
視力低下	1	
耳および迷路障害		
難聴	1	1
突発性難聴	1	1
心臓障害		
心房細動	4	2
完全房室ブロック	1	1
徐脈	1	

器官別大分類/副作用名	計	重篤
心停止	1	1
心不全	4	4
心肺停止	2	2
心筋症	1	1
動悸	2	
洞性頻脈	1	
上室性頻脈	1	
頻脈	2	1
心室性期外収縮	1	1
心室細動	1	1
心室性頻脈	2	2
血管障害		
大動脈狭窄	1	
高血圧	1	1
血栓性静脈炎	1	1
ほてり	2	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	3	
呼吸困難	2	1
間質性肺疾患	1	1
上気道の炎症	2	
口腔咽頭痛	1	
呼吸器症状	1	
胃腸障害		
腹部不快感	1	
腹部膨満	1	
上腹部痛	1	
便秘	2	
下痢	1	1
十二指腸潰瘍	1	1
胃潰瘍	1	1
舌痛	1	
口唇腫脹	1	
悪心	6	1
口内炎	2	1
嘔吐	5	2

器官別大分類/副作用名	計	重篤
肝胆道系障害		
肝炎	1	
高ビリルビン血症	3	
黄疸	3	
肝障害	2	1
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	1	
皮膚炎	1	
薬疹	2	1
湿疹	2	1
紅斑	2	
多汗症	1	
点状出血	1	
そう痒症	7	
紫斑	1	
発疹	12	3
全身性皮疹	1	1
皮膚障害	1	
皮膚剥脱	1	
全身性そう痒症	1	1
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6	4
背部痛	1	
筋力低下	1	1
筋肉痛	1	
四肢痛	1	
リウマチ性多発筋痛	1	
運動性低下	1	1
腎および尿路障害		
着色尿	1	
夜間頻尿	2	
腎不全	1	1
腎機能障害	5	3
生殖系および乳房障害		
乳房硬結	1	
乳頭痛	1	

器官別大分類/副作用名	計	重篤
乳房不快感	1	
先天性、家族性および遺伝性障害		
肥大型心筋症	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	2	
胸部不快感	1	
疲労	1	
異常感	1	
全身性浮腫	1	1
倦怠感	9	1
発熱	6	2
圧痛	1	
脳死	1	1
全身健康状態低下	1	
副作用	1	
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	
血中ビリルビン増加	11	2
血中非抱合ビリルビン増加	2	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1

器官別大分類/副作用名	計	重篤
血中クレアチニン増加	2	1
血中ブドウ糖増加	1	1
血圧低下	1	
血圧上昇	1	
血中尿酸増加	2	1
カルニチン減少	1	
心電図QT延長	2	
糸球体濾過率減少	1	
ヘモグロビン減少	26	1
C型肝炎RNA陽性	3	
肝機能検査異常	1	1
血小板数減少	1	1
網状赤血球数減少	1	1
白血球数減少	1	1
ウイルス負荷増加	1	
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	1	

表 2 : レベトール®カプセル 200mg 市販直後調査 (結果報告)

重篤な副作用一覧表

本集計後に追加情報等があった場合、重篤性、副作用名、転帰などが変更される場合があります。

症例 No.	年齢	性別	1日量	副作用名	発現までの日数*	転帰
1	60歳代	男性	800mg	肺炎	20日	回復
				貧血	15日	回復
				腎機能障害	20日	回復
2	70歳代	男性	不明	肺炎	77日	回復
3	60歳代	女性	600mg	尿路感染	14日	軽快
				低カリウム血症	14日	未回復
				食欲減退	9日	軽快
				心停止	16日	死亡
				心室細動	16日	死亡
				心室性頻脈	16日	死亡
				下痢	9日	軽快
				関節痛	9日	軽快
				運動性低下	14日	不明
				発熱	9日	軽快
4	80歳代	女性	600mg	貧血	10日	回復
				血中ビリルビン増加	8日	回復
5	70歳代	女性	600mg	貧血	15日	回復
				腎機能障害	15日	回復
6	80歳代	男性	600mg	貧血	15日	不明
7	60歳代	男性	600mg	貧血	13日	未回復
				食欲減退	6日	未回復
				悪心	6日	未回復
8	80歳代	男性	不明	貧血	不明	不明
				心不全	不明	不明
				腎機能障害	不明	不明
9	60歳代	男性	800mg	貧血	14日	未回復
				血小板数減少	8日	未回復
				網状赤血球数減少	35日	未回復
				白血球数減少	35日	未回復
10	50歳代	男性	800mg	薬物過敏症	5日	回復
				口内炎	5日	回復
				発疹	5日	回復
				関節痛	5日	回復
				発熱	5日	回復
11	70歳代	女性	不明	高血糖	13日	未回復
12	40歳代	男性	800mg	低血糖	24日	回復
13	60歳代	女性	600mg	低カリウム血症	8日	回復
				頻脈	8日	回復
				高血圧	8日	回復
14	70歳代	女性	不明	食欲減退	15日	回復
				倦怠感	15日	回復
				血中ビリルビン増加	15日	回復
15	高齢者	女性	不明	意識変容状態	不明	回復
				痙攣発作	不明	回復
16	高齢者	女性	不明	意識変容状態	不明	回復
				痙攣発作	不明	回復
17	70歳代	男性	600mg	脳出血	11日	不明
18	50歳代	男性	800mg	脳出血	8日	不明

症例 No.	年齢	性別	1日量	副作用名	発現までの日数*	転帰
19	60歳代	男性	800mg	失神	15日	回復
				心室性頻脈	17日	回復
20	80歳代	女性	400mg	低酸素性虚血性脳症	不明	不明
				心肺停止	43日	死亡
				腎不全	不明	不明
				脳死	不明	不明
21	70歳代	女性	600mg	虹彩炎	8日	未回復
22	80歳代	女性	400mg	難聴	19日	後遺症
				突発性難聴	19日	未回復
23	70歳代	男性	600mg	心房細動	29日	回復
24	70歳代	女性	600mg	心房細動	43日	軽快
				心不全	43日	軽快
25	80歳代	男性	200mg	完全房室ブロック	83日	後遺症
26	70歳代	女性	600mg	心不全	40日	軽快
				呼吸困難	40日	軽快
				肥大型心筋症	26日	軽快
				全身性浮腫	26日	軽快
27	70歳代	女性	400mg	心不全	21日	軽快
				血栓性静脈炎	33日	軽快
28	80歳代	男性	600mg	心肺停止	62日	死亡
29	80歳代	女性	不明	心筋症	10日	軽快
30	80歳代	女性	600mg	心室性期外収縮	44日	不明
31	60歳代	女性	600mg	間質性肺疾患	不明	不明
32	70歳代	女性	400mg	十二指腸潰瘍	42日	回復
33	60歳代	男性	不明	胃潰瘍	不明	不明
				ヘモグロビン減少	不明	不明
34	70歳代	女性	400mg	嘔吐	1日	不明
35	70歳代	女性	600mg	嘔吐	不明	回復
36	70歳代	男性	800mg	肝障害	44日	軽快
37	50歳代	女性	不明	薬疹	不明	回復
38	不明	不明	不明	湿疹	不明	不明
39	70歳代	男性	600mg	発疹	12日	回復
40	60歳代	女性	不明	発疹	3日	回復
41	50歳代	男性	600mg	全身性皮疹	2日	回復
				全身性そう痒症	2日	回復
42	成人	男性	800mg	関節痛	不明	回復
				関節痛	5日	回復
43	60歳代	男性	800mg	血中クレアチニン増加	5日	回復
				血中尿酸増加	5日	回復
44	40歳代	男性	800mg	筋力低下	不明	軽快
45	30歳代	男性	1000mg	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20日	軽快
				肝機能検査異常	20日	軽快
46	不明	不明	不明	血中ブドウ糖増加	不明	回復

*：投与開始日を1日としてカウント

表 3-1 (表 2 症例№28) 「心肺停止」による死亡症例の症例概要

副作用名 (報告用語)	患者背景		1日 投与量 投与期間	経過及び処置等	
	年代 性別	使用理由 (合併症)			
心肺停止 (心肺停止) 胸部不快感(胸部不 快感) 貧血(貧血)	80歳代 男性	C型代償性 肝硬変 (洞性頻脈)	レベトール 600mg/日 43日間 ソバルディ 400mg/日 43日間	投与開始 日付不明 投与 61 日目 (最終投与日) 投与 62 日目 (発現日)	リバビリン、ソホスブピルの併用療法開始。 貧血症状発現。 併用療法継続中。血液検査、心電図、胸部 X 線の検査をし、循環器医師のコンサルテーションを受けたが、以前と変化は無く、患者の自覚症状等臨床所見の変化も見受けられなかった。ソホスブピルの投与継続も問題ないとの診断。 胸部不快感を感じ、近隣のかかりつけ医に受診しようとしたところ、自宅前(玄関口)で転倒。家族より救急搬送要請。救急隊が到着時には心肺停止状態で心電図は 無脈性電気活動 Pulseless Electrical Activity(PEA)であった。その後心肺蘇生を行いつつ、病院へ救急搬送。到着後も心肺蘇生を継続したが、1 時間半後に死亡を確認した。剖検実施したが、オートプシー・イメージング Autopsy Imaging(Ai)は異常無し。患者の死因は心肺停止であった。
併用薬： なし (抗不整脈薬等の併用もなし)					

表 3-2 (表 2 症例№26) 「心不全」症例の症例概要

副作用名 (報告用語)	患者背景		1日 投与量 投与期間	経過及び処置等	
	年代 性別	使用理由 (合併症)			
肥大型心 筋症(閉塞 性肥大型 心筋症悪 化) 食欲減退 (食欲ない) 便秘(便秘) 心不全(心 不全悪化) カルニチ ン減少(カ ルニチン 欠乏) 全身性浮 腫(全身浮 腫) 腹部膨満 (腹満) 呼吸困難 (呼吸苦) 貧血(貧血)	70 歳代 女性	C型代償性 肝硬変 (肝性脳症) (胆石) (閉塞性肥大型心筋症)	レベトール 600mg/日 41 日間 ソバルディ 400mg/日 41 日間	投与 39 日前 投与 15 日前 投与開始 投与 15 日目 (発現日) 投与 26 日目 (発現日) 投与 29 日目 (発現日) 投与 32 日目 投与 36 日目 投与 39 日目 投与 40 日目 (発現日) 投与 41 日目 (中止日) 中止 13 日目 (転帰日)	CT 上、LC 変化 (+)、HCC (-)、胸腹水なし。太い脾腎シヤントあり。心拡大あり。胆石あり。 UCG、EF 78%。中隔が左室流出路部に突出ぎみで狭めにみえる。左室流出路部での圧較差は 46mmHg と上昇。左室中部や心尖部は明らかな圧較差上昇なし。Ao 弁狭窄なし。EDG 異常なし。 リバビリン 600mg/日、ソホスブビル 400mg/日の併用療法開始。 食欲ない。便秘あり。ルビプロストン追加。カルニチン欠乏が発現。レボカルニチン追加する。 心不全症状あり、全身浮腫が発現。 Alb2.6 と低下あり。フロセミド(フロセミド)20mg+スピロラクトン (アルダクトン A) 25mg 開始。ルビプロストン中止。腹満あるとの事。腹水出ている可能性あり。降圧薬を追加。アルブミン投与。リバビリンを 400mg/日に減量。貧血が発現。 Edema などいくらかよい。25%アルブミン 50ml 点滴、利尿剤増量(フロセミド40mg+スピロラクトン50mg)。 再診。UCG：左室内圧較差 80mmHg、EF 89%。循環器科コンサルト。下肢浮腫ひどい。リバビリン 200mg に。閉塞性肥大型心筋症の診断。ピソプロロールフマル酸塩 (メインテート)、ジソピラミドリン酸塩 (リスモダン) 開始。50% Alb 50ml+フロセミド点滴。 入院。 トルバプタン (サムスカ) 開始。トルバプタン開始後、昼過ぎに呼吸苦。BP 99/70、SpO2 91%と低下あり。全身浮腫悪化の印象。酸素投与開始。BGA(O2 2L カメラ)：pCO2 29.4、pO2 73.2、HCO3-1 19.2、BE -3.9、SaO2 92.7%。心不全悪化の印象あり。循環器科再度コンサルト。 併用療法中止し、循環器科転科。乏尿が見られたが、保存的治療で改善。心不全に対してアルブミン、βブロッカー、Ca チャンネルブロッカー投与。 各副作用は軽快し退院。
併用薬： パリエット(ラベプラゾールナトリウム)、ラクツロース(ラクツロース)、リーバクト(イソロイシン・ロイシン・バリン)、アダラートCR(ニフェジピン)、アミノレバンEN(肝不全用成分栄養剤)、センノシド(センノシド)、プロヘパール(肝臓加水分解物配合剤)					

表 3-3 (表 2 症例№5) 「腎機能障害」症例の症例概要

副作用名 (報告用語)	患者背景		1日 投与量 投与期間	経過及び処置等	
	年代 性別	使用理由 (合併症)			
腎機能障害 (腎機能障害) 貧血(貧血； ヘモグロビン減少症)	70歳代 女性	C型慢性肝炎 (慢性肝炎) (ミルクアルカリ症候群) (圧迫骨折) (腎機能低下)	レベトール 600mg/日 21日間 ソバルディ 21日間	投与開始日 投与15日目 (発現日) 日付不明 投与21日目 (中止日) 日付不明 中止2日後 日付不明 中止13日後 中止16日後	リバビリン、ソホスブビル併用療法開始 貧血；ヘモグロビン減少症、腎機能障害が発現。 投与開始後3週間でHBが9近くまで下がり、クレアチニンが1.8までであった。 リバビリン及びソホスブビルの投与中止。 骨粗しょう症薬と抑酸剤の投与中止。 腎機能障害は回復。HB：10.1。 両剤の投与中止後2週間してもHB値が下げ止まらず6.9まで下がっている。 貧血；ヘモグロビン減少症は回復。 リバビリン及びソホスブビルを投与再開。クレアチニン：0.68。 併用療法再開後のHB値は9.6。
併用薬： エビスタ(ラロキシフェン塩酸塩)、ピオスリー(酪酸菌配合剤)、酸化マグネシウム(酸化マグネシウム)、骨粗しょう症薬(一般名不明)、抑酸剤(一般名不明)、カルシウム剤(一般名不明)					

MEMO



MSD 株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
Tel.(03)6272-1001 Fax.(03)6272-9136
<http://www.msd.co.jp/>