

効能・効果追加及び添付文書改訂のお知らせ

2019年1月

抗ウイルス剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 リバビリンカプセル

レベトール[®] カプセル200mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の効能・効果の追加に伴い添付文書を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

MSD 株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【効能・効果】 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	「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・効果の追加承認に伴い、記載を追加・整備しました。
【用法・用量】 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 4. 副作用	
【臨床成績】	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.276（2019年1月）に掲載されます。
- ・ 改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.msconnect.jp/>）に掲載しております。
- ・ 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>【効能・効果】 1.～4.略（変更なし） 5. <u>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</u></p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 略（変更なし） 1.～3.略（変更なし） 4. <u>本剤は、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に対しては、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤と併用することができる。（【臨床成績】の項参照）</u></p>	<p>【効能・効果】 1.～4.略</p> <p>←追記</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 略 1.～3.略</p> <p>←追記</p>

() 部：改訂

改訂後

【用法・用量】

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、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
表略（変更なし）
- ・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
略（変更なし）

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.～2.略（変更なし）
- 3.ソホスブビル、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、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、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の添付文書を確認すること。
- 4.～6.略（変更なし）
- 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。
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。

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〕
表略（変更無し）

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
略（変更なし）		
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 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日
	投与開始5週時以降 10g/dL未満	800mg/日→400mg/日
	10g/dL未満	1,000mg/日→400mg/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)	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
	投与開始5週時以降 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	800mg/日→400mg/日 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

8.略（変更なし）

改訂前

【用法・用量】

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の場合
表略
- ・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
略

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.～2.略
- 3.ソホスブビル又は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用法・用量は、ソホスブビル又は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添付文書を確認すること。
- 4.～6.略
- 7.本剤とソホスブビルの併用投与中は、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。
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。

~~セログループ1（ジェノタイプ1）を除く~~
C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕
表略

~~セログループ1（ジェノタイプ1）を除く~~
C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
略		
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 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日
	投与開始5～12週時 10g/dL未満	800mg/日→400mg/日
	10g/dL未満	1,000mg/日→400mg/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)	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
	投与開始5～12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	800mg/日→400mg/日 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

8.略

()部：改訂、——部：削除

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】 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）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用のため、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。</p> <p>(2)略（変更なし）</p> <p>(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）、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。</p> <p>(4)～(10)略（変更なし）</p>	<p>【使用上の注意】 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）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又は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。</p> <p>(2)略</p> <p>(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）又はソホスブビル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。</p> <p>(4)～(10)略</p>

(部：改訂、 部：削除)

改訂後	改訂前																												
<p>4. 副作用</p> <p>○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 略（変更無し）</p> <p>○インターフェロン ベータとの併用の場合 略（変更無し）</p> <p>○ソホスブビルとの併用の場合 略（変更無し）</p> <p>○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の場合 略（変更無し）</p> <p>○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。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%）等であった。（効能追加承認時） [エプクルーサ配合錠の添付文書による]</p> <p>(1) 重大な副作用〔ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用時〕</p> <p>1) 貧血（21.7%）：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。</p> <p>2) 高血圧（頻度不明^{注10)}）：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。</p> <p>3) 脳血管障害（頻度不明^{注10)}）：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。</p> <p>注10) ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。</p> <p>(2) その他の副作用〔ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用時〕 以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^{注11)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感 染</td> <td></td> <td>咽頭炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神 経 系</td> <td>頭痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>循 環 器</td> <td></td> <td></td> <td>徐脈</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td></td> <td>悪心、口内炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織</td> <td></td> <td>そう痒症、発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td></td> <td>倦怠感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注11) 発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。 自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。</p>		5～10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注11)}	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		そ の 他		倦怠感		<p>4. 副作用</p> <p>○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 略</p> <p>○インターフェロン ベータとの併用の場合 略</p> <p>○ソホスブビルとの併用の場合 略</p> <p>○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の場合 略</p> <p>←追記</p>
	5～10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注11)}																										
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																											
そ の 他		倦怠感																											

() 部：改訂)

改訂後	改訂前																																
<p>【臨床成績】 1.～6.略（変更無し） 7.ソホスビル・ベルパタスビル配合剤併用での成績 <u>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（第Ⅲ相試験）</u> <u>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を対象として、本剤とソホスビル・ベルパタスビル配合剤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）を実施した（12週間又は24週間投与）。主要評価項目はSVR12率であった。本剤及びソホスビル・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]</u></p> <p style="text-align: center;"><u>全体及び部分集団におけるSVR12率</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">対象</th> <th>SVR12率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">全体</td> <td>96.7% (58/60例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>65歳未満</td> <td>96.8% (30/31例)</td> </tr> <tr> <td>65歳以上</td> <td>96.6% (28/29例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HCVジェノタイプ</td> <td>ジェノタイプ1</td> <td>97.9% (47/48例)</td> </tr> <tr> <td>ジェノタイプ2</td> <td>91.7% (11/12例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">代償性肝硬変^(注)</td> <td>なし</td> <td>94.9% (37/39例)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>100.0% (21/21例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">DAA治療歴</td> <td>NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤</td> <td>97.4% (37/38例)</td> </tr> <tr> <td>NS5A阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤</td> <td>100.0% (8/8例)</td> </tr> <tr> <td>NS5Bポリメラーゼ阻害剤単独</td> <td>100.0% (8/8例)</td> </tr> <tr> <td>NS5A阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤</td> <td>100.0% (5/5例)</td> </tr> <tr> <td>NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤</td> <td>0% (0/1例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>DAA：NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A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。 (注) インターフェロン アルファ-2b (IFN α-2b) 製剤は承認整理済である。</p>	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+NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	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)	<p>【臨床成績】 1.～6.略 ←追記</p> <p>(注) インターフェロン アルファ-2b (IFN α-2b) 製剤は承認整理済である。</p>
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+NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	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)																															

()部：改訂)

《改訂理由》

【**効能・効果**】、＜**効能・効果に関連する使用上の注意**＞、【**用法・用量**】、＜**用法・用量に関連する使用上の注意**＞、重要な**基本的注意**、**副作用**、【**臨床成績**】

「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・効果**の追加に伴い、記載を追加・整備しました。

《副作用に関する注意のお願い》

本剤の適応となる、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の患者様は、今後より高齢化が進むものと想定されます。このことから、本剤の副作用に関するリスクをご理解いただき、より適正に使用していただくために、添付文書の【**使用上の注意**】及びリスク管理計画書の**安全性検討事項**等をご確認いただけますようお願いいたします。特に本剤と直接型抗ウイルス剤を併用される際には、本剤の副作用として「貧血」にご注意いただきますようお願いいたします。

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
ホームページ <http://www.msd.co.jp/>

製品情報お問い合わせ先

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）

2019年1月
改訂連絡番号：19-01