

効能・効果追加及び添付文書改訂のお知らせ

2017年3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、標記製品の添付文書を以下の通り改訂しましたのでお知らせ致します。

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＞	「ソホスブビルとの併用によるセログループ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・効果の追加承認を取得したため、改訂を行います。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
【使用上の注意】 4. 副作用 ○ソホスブビルとの併用の場合	
【臨床成績】 7. ソホスブビル併用での成績	
【薬効薬理】 1. 抗HCV作用	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.259（2017年5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.msdconnect.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】</p> <p>1.～2. (略) 変更なし</p> <p>3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかの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</p> <p>(1) <u>セログループ2 (ジェノタイプ2) の患者</u></p> <p>(2) <u>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</u></p> <p>4. (略) 変更なし</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(略) 変更なし</p> <p>1. (略) 変更なし</p> <p>2. 本剤は、<u>セログループ1 (ジェノタイプ1) を除く</u>、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、ソホスブビルと併用することができる。(<u>【臨床成績】</u>、<u>【薬効薬理】</u>の項参照)</p> <p>3. (略) 変更なし</p>	<p>【効能・効果】</p> <p>1.～2. (略)</p> <p>3. ソホスブビルとの併用による<u>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</u></p> <p>4. (略)</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(略)</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 本剤は、<u>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</u>に対しては、ソホスブビルと併用することができる。(<u>【臨床成績】</u>の項参照)</p> <p>3. (略)</p>

(部：改訂)

改訂後	改訂前
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1.～6. (略) 変更なし</p> <p>7. 本剤とソホスブピルの併用投与中は、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。</p> <p>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。</p> <p style="padding-left: 40px;">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 〔ソホスブピル併用時の用量調整〕 (表略) 変更なし</p> <p style="padding-left: 40px;">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 〔ソホスブピル併用時の用量調整〕 (表略) 変更なし</p> <p>8. (略) 変更なし</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1.～6. (略)</p> <p>7. 本剤とソホスブピルの併用投与中は、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。</p> <p>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。</p> <p style="padding-left: 40px;">セログループ2 (ジェノタイプ2) の C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 〔ソホスブピル併用時の用量調整〕 (表略)</p> <p style="padding-left: 40px;">セログループ2 (ジェノタイプ2) の C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 〔ソホスブピル併用時の用量調整〕 (表略)</p> <p>8. (略)</p>

(部：改訂)

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <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）との併用の場合（略）変更なし</p> <p>○インターフェロン ベータとの併用の場合（略）変更なし</p> <p>○ソホスブビルとの併用の場合 リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験で認められた副作用を以下に示す（ソバルディ錠400mgの添付文書による）。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を対象にリバビリン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％）、そう痒症6例（4.3％）等であった。（効能追加承認時） <u>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リバビリン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％）、そう痒症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）</u></p> <p>(1) 重大な副作用〔ソホスブビル併用時〕 （略）変更なし</p> <p>(2) その他の副作用〔ソホスブビル併用時〕 （略）変更なし</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）変更なし</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <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 リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験で認められた副作用を以下に示す（ソバルディ錠400mgの添付文書による）。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を対象にリバビリン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％）、そう痒症6例（4.3％）等であった。（効能追加承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用〔ソホスブビル併用時〕 （略）</p> <p>(2) その他の副作用〔ソホスブビル併用時〕 （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>

() 部：改訂)

改訂後

改訂前

【臨床成績】

1.～6. (略) 変更なし

7. ソホスブビル併用での成績

リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験について以下に示す(ソバルディ錠400mgの添付文書による)。

(1) 日本人における第Ⅲ相試験

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、リバビリンとソホスブビルの併用(12週間投与)による第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)
(表略) 変更なし

(2) 外国人における海外臨床試験

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12週後のSVR (SVR12率)

試験	全体	代償性肝硬変 ^{注)}		
		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) 肝硬変の判定基準には、肝生検、Fibroscanの結果(>12.5kPa)若しくはフィブロテストスコア(>0.75)かつAPRIスコア(>2)が用いられた。

【臨床成績】

1.～6. (略)

7. ソホスブビル併用での成績

リバビリンとソホスブビルを併用した~~国内~~臨床試験について以下に示す(ソバルディ錠400mgの添付文書による)。

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、リバビリンとソホスブビルの併用(12週間投与)による第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。

~~部分集団における~~投与終了後12週のSVR (SVR12率)
(表略)

←追記

(部：改訂、 部：削除)

改訂後

改訂前

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ピルの併用（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12週後のSVR（SVR12率）

試験	全体	代償性肝硬変 ^{注)}		
		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) 肝硬変の判定基準には、肝生検、Fibroscanの結果 (>12.5kPa) 若しくはフィブロテストスコア (>0.75) かつAPRIスコア (>2) が用いられた。

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

8. (略) 変更なし

←追記

8. (略)

() 部：改訂

改訂後	改訂前
<p>【薬効薬理】 (略) 変更なし</p> <p>1. 抗HCV作用^{27)~29)} 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。 HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して、リバビリンは抗ウイルス作用を示し、IFN α-2b又はPEG-IFN α-2bと併用することにより作用が増強した (<i>in vitro</i>)。</p> <p>2. (略) 変更なし</p>	<p>【薬効薬理】 (略)</p> <p>1. 抗HCV作用(HCV近縁ウイルスに対する抗ウイルス作用)^{27)、28)}</p> <p>HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して、リバビリンは抗ウイルス作用を示し、IFN α-2b又はPEG-IFN α-2bと併用することにより作用が増強した (<i>in vitro</i>)。</p> <p>2. (略)</p>

(部：改訂、 部：削除)

《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・用量に関連する使用上の注意〉、**【使用上の注意】** 4. 副作用、**【臨床成績】**、**【薬効薬理】**

「ソホスブビルとの併用によるセログループ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・効果の追加承認を取得したため、**【効能・効果】**、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、**【使用上の注意】** 4. 副作用、**【臨床成績】**、**【薬効薬理】** を改訂致します。

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 0120-024-797
<受付時間> 9:00~17:30 (土日祝日・当社休日を除く)

2017年3月
改訂連絡番号：17-02