

▼レベトールカプセル・▼コペガス錠 [内]

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】 【一般製剤名】リバビリン (U) ribavirin 【分類】抗ウイルス剤

【単位】▼200mg/Cap

【常用量】体重 80kg 以上：1000mg/日，体重 60kg 以上：800mg/日，体重 60kg 以下：600mg/日

■リバビリン：C 型慢性肝炎に対しては IFN α -2b，PEG-IFN α -2b，IFN β と，C 型代償性肝硬変に対しては IFN α -2b と併用

■コペガス：PEG-IFN α -2a またはソホスブビルとの併用療法で使用

【用法】分 2 (200-400, 400-400, 400-600)

【透析患者への投与方法】慢性腎不全患者では本剤の血中濃度が上昇し重篤な副作用が現れるため投与禁忌 (1)

【その他の報告】平均 170~300mg/日の投与で目標血漿濃度 10~15 μ M に達する。透析患者に本剤を投与する際には血漿リバビリン濃度を測定し投与量を決定する。

リバビリンによる貧血を回避するには高用量 (2 万~3 万 IU/週) の EPO を投与 (Bruchfeld A, et al: J Viral Hepat 5: 287-92, 2001)

50%に減量し，HD 日は HD 後投与 (3) 投与しないことを推奨する (日本透析医学会:透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン 2011) 200mg/日 (17)

PEG-IFN α 2a 135 μ g/週にリバビリン 200mg/日併用では PEG-IFN α 2a 単独群と比べて SVR が得られる率が高いが貧血が高率に発生した (Liu CH, et al: Ann Intern Med 159: 729-38, 2013)

PEG-IFN α 2b 1 μ g/kg/週にリバビリン 200mg \times 3/週併用療法で SVR の達成率の改善が得られる (Alsaran K, et al: Ren Fail 35: 1305-9, 2013)

用量を調節しながら治療が行えた例 (池辺宗三人: 第 59 回日本透析医学会 2014)

【PD】避ける (17)

【CRRT】400~600mg を 1 日 2 回 (17)

【保存期 CKD 患者への投与方法】Ccr 50mL/min 以上：減量の必要なし，Ccr 50mL/min 未満：禁忌 (1)

【その他の報告】B 型肝炎治療時：Ccr 50mL/min 以上 100mg/日，Ccr 30~49mL/min：初回 100mg，以後 50mg 日，Ccr 15~29mL/min：初回 100mg，以後 25mg/日，Ccr 5~14mL/min：初回 35mg，以後 15mg/日，5mL/min 未満 初回 35mg，以後 10mg/日 (U)

GFR 10mL/min 以上：減量の必要なし，GFR<10mL/min：50%に減量 (12)

GFR<10mL/min：50%に減量 (3)

Ccr 10mL/min 以上：常用量，Ccr<10mL/min：75%に減量 (10)

目標 Css10~14 μ g/mL を得るための用量は Ccr 60mL/min：570~800mg/日，Ccr 40mL/min：450~630mg/日，Ccr 20mL/min：330~460mg/日 (Kamar N, et al: Am J Kidney Dis 43: 140, 2004)

腎機能低下により腎 CL が低下する他に，静注時の非腎 CL の低下，経口時の F の上昇などが認められ，複数の要因で PK 変化が発現している (K Gupta S, et al: Drug Discov Ther 8: 89-95, 2014 PMID: 24815584)

【特徴】細胞内でリン酸化され，HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるグアノシン三リン酸の RNA への取込みを抑制。HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによる RNA 生成過程でリバビリン三リン酸が RNA に取り込まれ，このことがウイルスのゲノムを不安定にする。IFN α -2b(遺伝子組換え)との併用により，IFN α -2b の抗ウイルス作用が相乗的に増強される。インターフェロン単独では難治性であった HCV の Genotype 1b 高ウイルス血症に対してインターフェロン α 2b との併用で高い除菌性を有する。

【主な副作用・毒性】溶血性貧血，再生不良性貧血，血球減少，抑うつ，幻覚，妄想，昏迷，攻撃的行動，重篤な肝機能障害，ショック，消化管出血，呼吸困難，発熱及びインフルエンザ様症状，めまい，眠気，鉄代謝障害，腎機能異常，不整脈，高血圧，腹痛，消化器障害，膵酵素異常，振戦，神経痛，鼻出血，視力異常，甲状腺機能異常，味覚障害，自己抗体産生，高血糖，聴覚，脳出血，貧血 (Hb は下がるが，網赤血球数が増えるため骨髄抑制ではないかも？白血球はやや下がる。赤血球では脱リン酸ができないため，赤血球中に蓄積し，結果として溶血が起こる) 結膜炎，手掌からの落屑 (Melink TJ, et al: Cancer Res 45: 2859-2865, 1985)

【安全性に関する情報】細胞外 Ca イオンの流入が溶血に関連 (Oswald G, et al: Basic Clin Pharmacol Toxicol 114: 311-7, 2014 PMID: 24164926) エネルギー枯渇，酸化ストレスが溶血に関連 (Karasawa T, et al: Int J Med Sci 10: 1575-7, 2013 PMID: 24046534)

【吸収】小腸上部で 88%以上が吸収 (1)

【F】64% (1) 45% (U, 11, 13) 32.6% (Paroni R, et al: Int J Clin Pharmacol Toxicol 27: 302-7, 1989)

【tmax】1~1.5hr (U, 11) 4hr (1) 【Cmax】1200mg を 7 日間投与したときの Cmax は 11.1 μ M (13)

【代謝】CYP を介さず全身の組織細胞中でリン酸化および脱リボキシル化を介してアミド加水分解される。リン酸化体は細胞外には存在しない。その他の代謝物の活性はなし (1) 主要な代謝物は脱フラン環体 (Paroni R, et al: Int J Clin Pharmacol Toxicol 27: 302-7, 1989)

【排泄】尿中未変化体排泄率 7.7~15.9% (1) 10~40% (12) 35% (13) 15~49% (Melink TJ, et al: Cancer Res 45: 2859-65, 1985) 16.7%であるがこれは吸収率が悪いためであり，F で補正すると 51.2% (Paroni R, et al: Int J Clin Pharmacol Toxicol 27: 302-7, 1989) 7% [po, 24hr まで] 10% [po, 48hr まで] (U)

【CL】225mL/min [po] (1) 283mL/min (11) 5mL/min/kg，連続投与により CL 低下 (13) 338mL/min (Paroni R, et al: Int J Clin Pharmacol Toxicol 27: 302-7, 1989) 217mL/min (Kramer TH, et al: Antimicrob Agent Chemother 34: 489-90, 1990) 3L/hr/m² (Melink TJ, et al: Cancer Res 45: 2859-65, 1985) 【腎 CL】99mL/min \cdot man (11) 【非腎 CL/総 CL】65% (11)

【t1/2】291hr (1) 血清 0.5~2hr，赤血球 40 日 (U) 血漿 β 相 2hr，最終相 1~3week，赤血球 40 日 (11) 28hr，連続投与により CL は低下し t1/2terminal は 150hr に延長 (13) 30~60hr (12) α 相 0.2hr， β 相 151hr (U) 【ESRD 患者の t1/2】データなし (12)

【蛋白結合率】 結合しない (1,12,13,U) 0~7% (11)

【Vd】 5943L/man (1) 647~802L/man (U) 379~1138L/man (11) 9.3L/kg (13) 9~15L/kg (12) 799L/man (Kamar N, et al: Am J Kidney Dis 43:140, 2004) 482L/man (Kramer TH, et al: Antimicrob Agent Chemother 34: 489-90,1990) 30L/m² (Melink TJ, et al: Cancer Res 45: 2859-65,1985) 【分布】 血漿:赤血球=1:9 (11)

【MW】 224.20

【透析性】 効率的には除去されない (U) 透析されない (1) 改質セルロース膜による透析 CL93.9mL/min、 キュプロファン膜による透析 CL56.4mL/min、 透析後 2g 投与後の透析による除去量は 41.5~79.1mg、 除去率約 8% (Kramer TH, et al: Antimicrob Agent Chemother 34: 489-90,1990) 【透析 CL】 67.7mL/min (1) 56~90mL/min (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57,1997)

【TDM のポイント】 TDM の対象薬になっていないが、腎不全患者に投与する場合には血中濃度を測定することが望ましいと思われる。治療開始後 4 週目の血中濃度が 2000ng/mL 以上になることが望ましい (Tsubota, et al: Intervirology 45: 33-42, 2002) 体重に応じて用量設定すべき (Jen J, et al: Clin Pharmacol Ther 72: 349-361, 2002) 【O/W 係数】 pH6:3.44×10⁻³, PH8:1.38×10⁻³ (1) 低い (11) 0.00318 [1-オクタノール/水系, pH8] (1) 【pKa】 ほとんど解離しない (1)

【相互作用】 CYP3A4, 2D6, 1A2, 2E1, 2C9/10 を阻害しない (1) 併用薬によって腎機能低下した場合には血中濃度上昇に注意 (Pradat P, et al: Hepat Mon 15:e28879, 2015 PMID: 26500683)

【腎移植患者への投与】 拒絶反応のため IFN が投与できない場合、リバビリン単独投与による効果は蛋白尿の改善や肝酵素の抑制に効果が認められるのみであり、抗 HCV 作用は得られず、その他の毒性についても一定の評価は得られていない (Kamar N, et al: Am J Kidney Dis 42:184, 2003)

【更新日】 20220120

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報は各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。