

▼レベトールカプセル [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 ータと，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，難聴，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)

CL/F低下と貧血に関連 (豊田成司, 他: 肝臓 10: 107-118, 2005)

【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/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) 647~802 L/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)

【主な臨床報告】 HCV における貧血に対する EPO 投与量は 24000~36000 単位/週必要 (金井文彦, 他: 肝臓 50: 427-436, 2009)

【更新日】 20240718

※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、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報について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。