

DRUG

INFORMATION

2002 No. 27

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室（内線2834）

平成14年10月16日発行

目 次

リバビリン併用療法による脳出血について

※ Drug Information は医学部ホームページの下記アドレスにて提供しています。
<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/index.htm>

平成 14 年 10 月 15 日

(照会先)
医薬局安全対策課
稲生 2750、岸 2756
池田 2755

リバビリン併用療法による脳出血について

1. 製品概要

一般名：リバビリン

販売名：レベトールカプセル（平成 13 年 11 月承認、同年 12 月販売開始）

企業名：シェリング・プラウ株式会社

販売実績：約 100 億円（平成 13 年 12 月～平成 14 年 9 月）

推定使用患者数：約 29,000 人

2. 経緯

- (1) 本剤の販売開始以降、インターフェロン α -2b との併用療法中に死亡例を含む脳出血を発現したとする 4 例の症例（うち転帰死亡 2 例）及び硬膜下血腫 1 例（転帰死亡）が報告されたことから、ハイリスクと思われる高血圧症、糖尿病の患者に投与する際に注意する等の使用上の注意の改訂指示を本年 9 月 10 日付で通知し（別紙参照）、併用療法における脳出血について、より一層の注意喚起を行った。
- (2) しかしながら、これ以降新たに 11 例の脳出血等に関する企業報告があり、うち 9 例は 9 月 10 日に注意喚起を行う以前に発現した症例であったことから、輸入販売元であるシェリング・プラウ株式会社の市販後安全対策の体制、すなわち本剤の適正使用情報の提供及び副作用情報の収集等が不適切であった蓋然性が高いと考えられる。

3. 対応

シェリング・プラウ株式会社に対し、再度、市販後安全対策として実施する適正使用情報の提供の徹底を指示するとともに、日本製薬団体連合会に対し、市販後の医療関係者に対する適正使用情報の提供の徹底と副作用情報の収集等に遺漏無きよう傘下企業に周知を図るよう通知する。

安全性情報

遺伝子組換え型インターフェロン α -2b 製剤

抗ウイルス剤

イントロン®A 注射用 300

イントロン®A 注射用 600

イントロン®A 注射用 1,000

インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
注射用凍結乾燥製剤

レベトール®カプセル 200mg

リバビリンカプセル

インターフェロンアルファ-2b・リバビリン 併用療法による脳出血について

本併用療法中に、脳出血が認められた症例が報告されております。

本併用療法にあたっては、特に以下の事項にご留意下さい。

また、脳出血の症例が認められた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡下さい。

1. 本併用療法中に脳出血が認められた症例があります。
2. 高血圧症、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者には慎重に投与して下さい。
3. 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では、脳出血が生じるリスクが高いため注意して下さい。

本併用療法を適正に実施して頂くために厚生労働省の医薬安指示(平成 14 年 9 月 10 日付)に基づき「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご連絡致します。



シェリング・プラウ株式会社

お問い合わせ先 : シェリング・プラウ株式会社 医薬情報室 ダイアルイン:06-6201-8696
〒541-0046 大阪府中央区平野町 2-3-7

【改訂理由】

本併用療法中に、死亡例を含む「脳出血」を起したとする症例が4例報告されました。いずれの症例も高血圧症又は高血圧症と糖尿病を合併した症例でした。また、硬膜下血腫の症例も1例報告されています。

高血圧症、糖尿病は脳出血のリスクファクターとなる疾患で、インターフェロンアルファ-2bの添付文書では、高血圧症、糖尿病の患者は慎重投与の対象となっています。また、単独投与の場合の重大な副作用には脳出血を記載し、注意をお願いしております。

今回本併用療法で脳出血の報告があったことから、レベトールの添付文書及びイントロンAの添付文書のリバビリンとの併用の場合の注意にも追記し、さらに注意をお願いすることとしました。

1. 「慎重投与」の項

- ・高血圧症、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者を追記しました。

2. 「重要な基本的注意」の項

- ・高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いため注意が必要であることを追記しました。

3. 「重大な副作用」の項

・脳出血

国内の自発報告に基づき、より一層の注意喚起を行うため追記しました。

今回の「使用上の注意」の改訂根拠となった症例の概要を以下に示しますのでご参照下さい。

【症例概要】

(*:IU 国際単位)

症例1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢 体重	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 50代 49kg	C型慢性肝炎 (糖尿病, 高血圧)	インターフェロンアルファ-2b: 1000万IU*連日, 6日間 (6回) リバビリン:800mg, 6日間	投与6日後 (投与中止日)	深夜意識障害が発現し、緊急入院。 CT所見で、左視床からの広範囲の出血と 脳室穿破を認める。 意識レベルが急速低下し、昏睡に陥る。 インターフェロンアルファ-2b及びリバビリン 併用療法中止。
			中止1日後	濃グリセリン・果糖の投与開始。
			中止2日後	呼吸停止のため、挿管、レスピレーター管理 開始。
			中止3日後	死亡。
併用薬:グリチルリチン・グリシン・DL-メチオニン配合剤, ウルソデスオキシコール酸, ベシル酸アムロジピン, バルサルタン, インスリン				

臨床検査値

	投与13日前	投与5日後	中止1日後
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	439	431	434
ヘモグロビン (g/dL)	14.4	14.0	14.1
ヘマトクリット (%)	42.7	42.3	42.8
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	4200	2300	3100
好中球 (%)	54.5	—	—
好酸球 (%)	0.5	—	—
好塩基球 (%)	0	—	—
リンパ球 (%)	34	—	—
単球 (%)	11	—	—
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	12.8	9.3	7.4
収縮期血圧 (mmHg)	148	140	156
拡張期血圧 (mmHg)	80	70	86

症例2

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢 体重	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 60 代 90.5kg	C 型慢性肝炎 (糖尿病, 高血圧)	インターフェロンアルファ-2b: 600 万 IU*連日, 15 日間 (15 回) リハビリ:800mg, 16 日間	投与 14 日後 投与 16 日後 (投与中止日)	血小板減少が発現。 午前 5 時頃, 突然意識障害が発現。 頭部 CT の結果, 左被殻に大きな出血巣, 脳幹圧迫を確認。 インターフェロンアルファ-2b 及びリハビリ 併用療法及び併用薬投与中止。 濃グリセリン・果糖投与開始。 中止 1 日後 脳ヘルニアが進行し, 死亡。 剖検により脳出血, くも膜下への穿破及び 脳ヘルニアを確認。
併用薬:ウルソデスオキシコール酸, ヒトインスリン (遺伝子組換え)				

臨床検査値

	投与 4 日前	投与 14 日後	投与 16 日後 (投与中止日)
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	4.08	3.97	4.39
ヘモグロビン (g/dL)	13.9	13.4	14.6
ヘマトクリット (%)	41.8	39.6	44.3
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	6200	4200	6600
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	12.6	5.3	5.5

症例3

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢 体重	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 50 代 60kg	C 型慢性肝炎 (高血圧)	インターフェロンアルファ-2b: 600 万 IU*連日, 14 日間 (14 回) 週 3 日, (1 回) リハビリ:600mg, 19 日間	投与 18 日後 (投与中止日)	突然頭痛を訴え倒れたため, 病院へ救急 搬入。 CT で小脳出血と診断され, 入院。 インターフェロンアルファ-2b 及びリハビリ 併用療法及び併用薬投与中止。濃グリセリ ン・果糖, 塩酸ニカルジピン投与開始。 中止 3 日後 バルサルタン, ニフェジピン投与開始。 中止 6 日後 塩酸ニカルジピン投与終了。 中止 8 日後 濃グリセリン・果糖投与終了。 中止 14 日後 トリクロルメチアジド投与開始。 中止 31 日後 リハビリテーション実施後, 症状は軽快し, 退院。
併用薬:アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム, ニコチン酸トコフェロール, バルサルタン, 塩酸セリプロロール				

臨床検査値

	投与 11 日前	投与 4 日前	投与 6 日後	投与 18 日後 (投与中止日)	中止 8 日後	中止 15 日後	中止 29 日後
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	—	355	376	372	376	365	346
ヘモグロビン (g/dL)	—	12.1	12.6	12.7	12.8	12.4	11.8
ヘマトクリット (%)	—	36.1	38.1	37.8	37.5	36.9	35.0
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	—	5200	4600	5900	9700	7000	5200
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	—	10.3	10.5	9.5	20.5	27.3	19.5
プロトロンビン時間 (sec)	—	—	—	10.9	—	—	—
活性化部分トロンボプラスチン時間 (sec)	—	—	—	32.1	—	—	—
空腹時血糖値 (mg/dL)	—	100	93	190	89	96	85
収縮期血圧 (mmHg)	204	—	170	246	160	120	102
拡張期血圧 (mmHg)	110	—	104	130	90	80	80

症例4

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢 体重	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 40 代 66kg	C 型慢性肝炎 (高血圧症)	インターフェロンアルファ-2b: 1000 万 IU*週 6 日, 9 日 間(8 回) リハビリ:800mg, 9 日間	投与 9 日後 (投与中止日)	ベシル酸アムロジピン投与により血圧はコントロールされていた。 午前 2 時頃, 右上下肢脱力発現。 頭部 CT で左被殻出血を確認。 脳内出血に対し保存的加療開始。 インターフェロンアルファ-2b 及びリハビリ併用療法及び併用薬投与中止。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, トラネキサム酸, 濃グリセリン・果糖投与開始。
			中止 1 日後	血腫増大を確認。 CT 誘導血腫吸引ドレナージ術施行。 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム投与終了。
			中止 2 日後 中止 3 日後	トラネキサム酸投与終了。 呼吸状態悪化し, 胸部 X-P で間質性陰影を確認。ステロイドパルス療法(コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム)及び人工呼吸器管理実施。
			中止 5 日後	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与終了。 ウリナスタチン投与開始。
			中止 6 日後 中止 8 日後	コハク酸プレドニゾロンナトリウム投与開始。 呼吸状態は改善し自発呼吸となる。 ドレナージを除去, 意識レベル改善。
			中止 18 日後 中止 35 日後 中止 40 日後 中止 44 日後	ウリナスタチン投与終了。 グリセリン投与終了。 コハク酸プレドニゾロンナトリウム投与終了。 入院期間延長にて右上下肢片麻痺及び失語症に対しリハビリ中。

併用薬:ベシル酸アムロジピン

臨床検査値

	投与開始日	投与 5 日後	投与 9 日後 (投与中止日)	中止 3 日後	中止 18 日 後	中止 19 日 後
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	514	511	513	—	—	453
ヘモグロビン (g/dL)	15.7	15.6	15.4	—	—	13.9
ヘマトクリット (%)	47.5	46.9	47.0	—	—	42.0
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	4910	4330	4980	—	—	8560
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	11.2	9.0	7.5	—	—	13.7
空腹時血糖値 (mg/dL)	—	122	155	—	—	122
食後血糖値(mg/dL)	142	—	—	—	—	—
収縮期血圧 (mmHg)	158	134	—	142	122	—
拡張期血圧 (mmHg)	70	78	—	70	70	—

レベトールの【使用上の注意】

[改訂部分抜粋: 下線部追記]

改訂後	改訂前
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (8)高血圧症の患者[<u>脳出血が生じたとの報告がある。</u>] (9)糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、 <u>耐糖能障害のある患者[糖尿病が増悪又は発症しやすい。]</u>	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 記載なし
2. 重要な基本的注意 (6)高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では <u>脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。</u> (「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)	2. 重要な基本的注意 記載なし
4. 副作用(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) (1) 重大な副作用 11) <u>脳出血(頻度不明): 脳出血が生じたとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</u>	4. 副作用(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) (1) 重大な副作用 記載なし

イントロン A の【使用上の注意】

[改訂部分抜粋: 下線部追記]

改訂後	改訂前
4. 副作用 ○リバビリンとの併用の場合 (1) 重大な副作用 11) <u>脳出血(頻度不明): 脳出血が生じたとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</u>	4. 副作用 ○リバビリンとの併用の場合 (1) 重大な副作用 記載なし

改訂添付文書入り製品の出荷時期及び製造番号

製品名	包装	出荷時期	製造番号
イントロン A 注射用 300	1 バイアル	2002 年 11 月中旬	B311K
イントロン A 注射用 600	1 バイアル	2002 年 11 月中旬	B628K
イントロン A 注射用 1,000	1 バイアル	2002 年 11 月下旬	B020L
レベトールカプセル 200mg	140 カプセル	2002 年 11 月下旬	B011L

※出荷時期につきましては販売状況によりまして多少前後致します。

改訂添付文書入り製品の個装箱及び元梱ダンボールケースへの表示

変更品には次の表示を実施致します。

添付文書改訂品
使用上の注意



シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

A-189-SNP
BJM0902