



(法安 91) F

平成 26 年 10 月 24 日

都道府県医師会

郡市区医師会

医療安全担当理事 殿

日本医師会常任理事

今村 定臣

**【重要】 ソブリアードカプセル 100mg による
高ビリルビン血症について**

C 型慢性肝炎の治療薬であるシメプレビルナトリウム（販売名：ソブリアードカプセル 100mg）において、2013 年 12 月 6 日の販売開始より、2014 年 10 月 10 日までの間に、同剤の投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が 3 例報告されています（推定使用患者約 18,900 人）。

これを受けて厚生労働省医薬食品局安全対策課より、同剤について、別添のとおり「使用上の注意」を改訂するとともに、安全性速報が配布された旨、本会宛て連絡がありました。

つきましては、下記の点に注意していただきますよう貴会管下会員へのご周知方よろしくお願い致します。

記

1. 本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定すること。
2. 血中ビリルビン値の持続的な上昇等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。
4. 患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導すること。

【参考】厚生労働省報道発表資料

URL : <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000062032.html>

安全性速報

2014年10月
14-02号

ソブリアード[®]カプセル 100mg による 高ビリルビン血症について

2013年12月6日の販売開始より、2014年10月10日までの間に、本剤（シメプレビルナトリウム）投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が3例報告されています（推定使用患者約18,900人）。このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂し注意喚起することに致しました。

本剤のご使用にあたっては、以下の事項に十分ご留意ください。

本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意してください。

- **本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定してください。**
- **血中ビリルビン値の持続的な上昇等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。**
- **本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察してください。**
- **患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導してください。**

「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問合せ先につきましては4頁をご参照ください。

■ 症例概要

【症例 1】

患者		1 日投与量 投与期間	経過及び処置
性・年齢	使用理由 (合併症)		
男・40 代	慢性 C 型肝炎 (不明)	100mg 67 日間	過去の肝障害の有無：なし 胆道疾患の合併症有無：なし 前治療歴：なし アルコール摂取歴：なし 投与約 5 年前 投与 44 日前 投与 12 日前 投与開始日 日付不明 投与 57 日目 投与 63 日目 投与 67 日目 (投与中止日) 中止 3 日後 <

【症例 2】

患者		1 日投与量 投与期間	経過及び処置						
性・年齢	使用理由 (合併症)								
男・60 代	慢性 C 型肝炎 (2 型糖尿病, 十二指腸潰瘍)	100mg 91 日間	過去のアレルギー歴の有無：なし 糖尿病腎症の有無：なし アルコール摂取歴：なし 投与 28 日前 投与開始日 投与 57 日目 投与 72 日目 投与 80 日目頃 投与 91 日目 (投与終了日) 終了 8 日後 終了 15 日後 終了 18 日後 終了 46 日後						
			血小板数：8.5×10 ⁴ /μL 他院にて、本剤（100mg/日）、ペグインターフェロン アルファ-2a（45 μg/週）、 リバビリン（800mg/日）3 剤併用療法開始。 総ビリルビン：4.0mg/dL、クレアチニン：0.96mg/dL クレアチニン：0.88mg/dL これまでは特に異常はなかったが、全身倦怠感、食欲不振、体重減少（3 週間で 7kg 減少、63kg）あり。尿量も減ってきた。 本剤投与終了。 ペグインターフェロン アルファ-2a、リバビリン投与中止。 胆汁うっ滞型薬剤性肝障害、急性腎不全発現。 クレアチニン、総ビリルビンが上昇、胆汁うっ滞と急性腎不全を併発しており、高度 の胆汁うっ滞性肝障害が急性腎不全を惹起したと考えると、血漿交換、血液濾過透析、 ステロイドパルスなどの集中治療を施行するも反応なし。 画像診断：胆管拡張なし 胆汁うっ滞型薬剤性肝障害に伴い発現した臨床的徴候及び症状：黄疸、疲労、悪心、 倦怠感、食欲不振、腎不全 急性腎不全に伴い発現した臨床的徴候及び症状：乏尿、全身倦怠感、食欲低下、意 識障害 クレアチニン：1.70mg/dL 入院して 3 週後、検査データ改善はなく、患者本人も血液透析の継続を望まなかつ た。 午後 多臓器不全のため死亡。 死因：胆汁うっ滞型薬剤性肝障害、急性腎不全、多臓器不全 剖検実施の有無：無 死亡に至るまでの治療：血漿交換、血液濾過透析、ステロイドパルス DLST：本剤陽性						
臨床検査値（肝・胆道機能検査、腎機能検査）									
		投与 28 日前	投与 開始日	投与 29 日目	終了 15 日後	終了 25 日後	終了 36 日後	終了 46 日後	
		T-Bil (mg/dL)	1.5	1.6	2.9	37.8	16.7	22.0	25.2
		D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	12.7	18.7	20.0
		AST (IU/L)	41	66	36	47	23	37	607
		ALT (IU/L)	38	91	37	27	13	21	210
		ALP (IU/L)	153	—	—	—	188	282	554
		γ-GTP (IU/L)	44	85	70	83	59	84	76
		BUN (mg/dL)	16	15	11	89	12	24	94
		クレアチニン (mg/dL)	1.02	1.06	0.91	6.75	2.00	2.06	9.15
—：測定なし									
併用薬：リバビリン、ペグインターフェロン アルファ-2a、ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェキサソフェナジン塩酸塩									

改訂後	改訂前
【警 告】 1. <u>本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。</u> 2. <u>本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意すること。</u> (1) <u>本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定すること。</u> (2) <u>血中ビリルビン値の持続的な上昇等の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> (3) <u>本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。</u> (4) <u>患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導すること。</u>	【警 告】 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。
《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 本剤の使用にあたっては、血中HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、<u>肝硬変でない</u>ことを確認すること。 2～3 <略>	《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 本剤の使用にあたっては、血中HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎であることを確認すること。 2～3 <略>
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 1) ～2) <略> 3) 削除	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 1) ～2) <略> 3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。
4. 副作用 <略> 1) 重大な副作用 <略> (1) 敗血症（頻度不明）：<略> (2) 脳出血（頻度不明）：<略> <u>(3) 高ビリルビン血症（頻度不明）：血中ビリルビン値が著しく上昇することがあり、肝機能障害、腎機能障害等を発現して死亡に至った症例が報告されているので、本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。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。【警告】の項参照</u> <u>(4) 肝機能障害（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能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し、適切な処置を行うこと。</u> <u>(5) 貧血（0.2%）：<略></u> <u>(6) 多形紅斑（0.2%）：<略></u>	4. 副作用 <略> 1) 重大な副作用 <略> (1) 敗血症（頻度不明）：<略> (2) 脳出血（頻度不明）：<略> (3) 貧血（0.2%）：<略> (4) 多形紅斑（0.2%）：<略>

【お問合せ先】 ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
フリーダイヤル：0120-23-6299

- ・ 2014 年 10 月 24 日～11 月 7 日の受付時間：9:00～17:40（土・日・祝日を含む）
- ・ 上記期間以外の受付時間：9:00～17:40（土・日・祝日・会社休日を除く）

C型慢性肝炎治療薬 ソブリアード®カプセルを 服用する患者さんとお家族の方へ

～早期発見がとても大切です～

血中ビリルビン値が上昇し、重篤な肝機能障害や腎機能障害
が起こることがあります。

ソブリアード®カプセルの服用中や服用終了後に下記
のような症状が見られましたら、すぐに受診してくだ
さい。

- 眼や皮膚が黄色くなった
 - 尿の色が濃くなった
 - 疲れやすい
 - 食欲不振、吐き気、嘔吐
 - かゆみ
- など

ソブリアード®カプセルの服用中は、定期的に医療機関を受診し、
血液検査を受けてください。服用終了後も、体に異常を感じたら
受診してください。

患者向医薬品ガイド

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器総合機構ホームページ」
URL: <http://www.info.pmda.go.jp/>
患者向医薬品ガイド (http://www.info.pmda.go.jp/guide_ippan/guide.html)

【お問合せ先】 ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
フリーダイヤル：0120-23-6299

- 2014年10月24日～11月7日の受付時間：9:00～17:40（土・日・祝日を含む）
- 上記期間以外の受付時間：9:00～17:40（土・日・祝日・会社休日を除く）

事 務 連 絡
平成26年10月24日

公益社団法人日本医師会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の安全対策については、日頃より御尽力いただいているところであります。

今般、別添のとおり、日本製薬団体連合会安全性委員会委員長あて通知したのでお知らせします。



薬食安発 1024 第 4 号
平成 26 年 10 月 24 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料を基に評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、シメプレビルナトリウム（販売名：ソブリアードカプセル 100mg）について、「使用上の注意」の改訂並びに安全性速報及び国民（患者）向け情報の配布が必要と考えますので、速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 16 年 4 月 1 日付け薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」（以下「安全対策課長通知」という。）に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を平成 26 年 11 月 23 日までに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて提出願います。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨に鑑み、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同機構安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

なお、本件については、別途、ヤンセンファーマ株式会社あて連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

【医薬品名】 シメプレビルナトリウム

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔警告〕 の項に

「本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意すること。」

（１）本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定すること。

（２）血中ビリルビン値の持続的な上昇等の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。

（３）本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。

（４）患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導すること。」

を追記し、〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項の慢性肝炎の確認に関する記載を

「本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。」

と改め、〔重要な基本的注意〕の項の

「本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。」

を削除し、〔副作用〕の「重大な副作用」の項に

「高ビリルビン血症：

血中ビリルビン値が著しく上昇することがあり、肝機能障害、腎機能障害等を発現して死亡に至った症例が報告されているので、本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。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。（「警告」の項参照）」

「肝機能障害：

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP 等の上昇を伴う肝機能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し、適切な処置を行うこと。」

を追記する。

（注） 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。