

## Press Release

平成 26 年 10 月 24 日

【照会先】

医薬食品局 安全対策課

安全使用推進室長 上野 清美 (内線 2755)

課長補佐 清原 宏真 (内線 2752)

(直通電話) 03(3595)2435

(代表電話) 03(5253)1111

報道関係者 各位

### C 型慢性肝炎治療薬「ソブリアードカプセル 100mg」に関し 安全性速報(ブルーレター)を发出了しました

厚生労働省は、本日、C 型慢性肝炎治療薬「ソブリアードカプセル 100mg」(別添 1) について、高ビリルビン血症に関連した死亡例が報告されていることを踏まえ、添付文書の「使用上の注意」を改訂するとともに、「安全性速報(ブルーレター)」(別添 2) により、医療関係者等に対して速やかに注意喚起を行うよう、製造販売業者に指示しました(別添 3)。

「ソブリアードカプセル 100mg」については、昨年 12 月の販売開始当初から、添付文書により高ビリルビン血症に関する注意喚起がなされています。また、別途、製造販売業者が作成し医療関係者等に配布している情報提供資材の中でも、本剤投与時の血中ビリルビン値上昇に関する注意喚起がなされています。

しかしながら、これまでに、本剤との因果関係が否定できない高ビリルビン血症に関連した国内死亡例が 3 例報告されたことから、添付文書の「使用上の注意」を改訂し警告欄等に注意事項を追記するとともに、「安全性速報(ブルーレター)」により、医療関係者等に注意喚起を行うこととしました。

#### 【今回の医療関係者に対する注意喚起のポイント】

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。

#### 【ソブリアードカプセルを服用中の患者の皆様へ】

ソブリアードカプセルを服用中の方は、眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等の症状があらわれた場合、直ちに医師又は薬剤師にご相談下さい。これらの兆候がない場合に自己判断で投与を中止せず、心配な場合は医師又は薬剤師にご相談ください。

## 品目情報

- 販 売 名：ソブリアードカプセル 100mg
- 一 般 名：シメプレビルナトリウム
- 製造販売業者：ヤンセンファーマ株式会社
- 効能・効果：セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善
  - 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
  - 2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者
- 用法・用量：通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、投与期間は 12 週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（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）、及びリバビリンと併用すること。
- 製造販売承認日：平成 25 年 9 月 27 日
- 販 売 開 始 日：平成 25 年 12 月 6 日
- 推定使用患者数：約 18,900 人（平成 25 年 12 月 6 日～平成 26 年 9 月 30 日）
- シメプレビルは、C 型肝炎ウイルスの複製に必須である NS3/4A プロテアーゼを阻害することで、C 型肝炎ウイルスの増殖を抑える。国内では、ペグインターフェロン及びリバビリンとの 3 剤併用療法が承認されている。
- 高ビリルビン血症：ビリルビンは、寿命を終えた赤血球中のヘモグロビンが脾臓等で分解されて生成する黄色色素成分。肝臓で代謝され、胆汁の主成分として胆管内に分泌され便中に排泄される。肝硬変、肝癌等による肝機能の低下や胆管の閉塞等により胆汁うっ滞が生じると、血中ビリルビン値が上昇し、黄疸等の症状が発現する。

シメプレビルは、ビリルビンの血管から肝臓への取り込みや肝臓から胆汁中への排泄に関わる輸送タンパク質を阻害することで、血中ビリルビン値の上昇を引き起こすと考えられている。

# 安全性速報

2014年10月  
14-02号

## ソブリアード<sup>®</sup>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注意ください。

**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	<p>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</p> <p>投与約5年前 投与44日前 投与12日前</p> <p>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</p> <p>中止4日後</p> <p>中止7日後</p> <p>中止10日後</p> <p>中止15日後</p> <p>中止16日後</p> <p>中止18日後</p> <p>中止19日後</p> <p>中止20日後</p> <p>中止21日後</p> <p>C型慢性肝炎と診断された。 HCV RNA (リアルタイムPCR)：5.70log IU/mL 血小板数：9.0×10<sup>4</sup>/μL</p> <p>本剤(100mg/日)、ペグインターフェロン アルファ-2b (120μg/週)、リバビリン(800mg/日)の3剤併用療法を開始。 甲状腺機能亢進症が発現。 総ビリルビン：3.3mg/dL ペグインターフェロン アルファ-2b 投与中止。 本剤、リバビリン投与中止。</p> <p>投与開始10週目、全身倦怠感で来院。 検査の結果、総ビリルビンが25.7mg/dLと上昇していたため、即日入院。 高ビリルビン血症発現。 画像診断実施。胆道閉塞：なし。腹水：あり。その他所見：胆のう腫大、肝硬変。 HBV：陰性 HAV：陰性、CMV：陰性、EBV：陰性、抗核抗体：陰性 抗ミトコンドリア抗体：陰性、抗平滑筋抗体：陰性</p> <p>DLST実施。本剤：陰性、リバビリン：陽性、ペグインターフェロン アルファ-2b：陰性、オロパタジン塩酸塩：陰性。リバビリンが一番に出ていて二番目に本剤。 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム1g/日投与(～中止9日後)。 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム80mg/日投与(～中止15日後)。 敗血症に対して抗生剤セファゾリンナトリウム投与(～中止19日後)。 CTスキャン：肝萎縮、腹水増加、腸間膜脂肪織の上昇、胆のう萎縮、胆のう壁肥厚 診断名：重症肝炎(劇症肝炎の疑い) メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム60mg/日投与(～中止17日後)。 肝不全発現。 肝不全の原因：薬物性肝障害 肝不全発現時の臨床症状：黄疸・疲労・失見当識または錯乱、脳症、腹水 補助治療：人工呼吸、透析、ステロイドパルス、血漿交換 PT：40%以下 AST：2300IU/L 意識障害：あり、高度黄疸：あり、肝細胞壊死：あり HCV：HCV-RNA 検出せず</p> <p>培養(動脈血培養) 病原体：serratia marcescens, 診断名：細菌性敗血症 臨床症状：ショック、肝不全、DIC 細菌性敗血症、肝不全、重症肝炎(劇症肝炎の疑い)、肝硬変、腹膜炎にて死亡。 本剤投与前の状態と比べた肝臓の状態：変化が見られた。肝不全に陥っていた。 死因は、免疫低下による細菌性敗血症、肝不全、腹膜炎。 剖検所見：肝硬変、肝細胞壊死、腹膜炎、急性膵炎</p>

#### 臨床検査値(肝・胆道機能検査)

	投与 12日前	投与 開始日	投与 14日目	投与 28日目	投与 56日目	中止 3日後	中止 10日後	中止 15日後	中止 19日後	中止 21日後
T-Bil (mg/dL)	1.4	1.0	1.1	1.8	3.3	25.7	37.2	44.1	26.8	20.2
D-Bil (mg/dL)	0.2	—	0.2	0.5	1.9	16.7	24.5	34.5	18.3	13.0
AST (IU/L)	72	63	41	49	56	80	52	59	2300	557
ALT (IU/L)	120	95	54	57	59	51	46	39	1028	320
ALP (IU/L)	248	236	253	294	324	431	505	515	245	284
γ-GTP (IU/L)	39	34	34	36	48	32	27	24	17	21

—：測定なし

併用薬：ペグインターフェロン アルファ-2b、リバビリン、ロスバスタチンカルシウム、オロパタジン塩酸塩

【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 <sup>4</sup> /μL 他院にて、本剤(100mg/日)、ペグインターフェロン アルファ-2a (45μg/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
<p style="text-align: center;"><b>【警告】</b></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>(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></p> <p>(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></p> <p>(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></p> <p>(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></p>	<p style="text-align: center;"><b>【警告】</b></p> <p>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。</p>
<p style="text-align: center;"><b>《効能・効果に関連する使用上の注意》</b></p> <p>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。</p> <p>2~3 &lt;略&gt;</p>	<p style="text-align: center;"><b>《効能・効果に関連する使用上の注意》</b></p> <p>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>慢性肝炎である</u>ことを確認すること。</p> <p>2~3 &lt;略&gt;</p>
<p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>1) ~2) &lt;略&gt;</p> <p>3) 削除</p>	<p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>1) ~2) &lt;略&gt;</p> <p><del>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。</del></p>
<p>4. <b>副作用</b></p> <p>&lt;略&gt;</p> <p>1) <b>重大な副作用</b></p> <p>&lt;略&gt;</p> <p>(1) 敗血症（頻度不明）：&lt;略&gt;</p> <p>(2) 脳出血（頻度不明）：&lt;略&gt;</p> <p><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></p> <p>(4) <u>肝機能障害（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、<math>\gamma</math>-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></p> <p><u>(5) 貧血 (0.2%)：&lt;略&gt;</u></p> <p><u>(6) 多形紅斑 (0.2%)：&lt;略&gt;</u></p>	<p>4. <b>副作用</b></p> <p>&lt;略&gt;</p> <p>1) <b>重大な副作用</b></p> <p>&lt;略&gt;</p> <p>(1) 敗血症（頻度不明）：&lt;略&gt;</p> <p>(2) 脳出血（頻度不明）：&lt;略&gt;</p> <p>(3) 貧血 (0.2%)：&lt;略&gt;</p> <p>(4) 多形紅斑 (0.2%)：&lt;略&gt;</p>

**【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<sup>®</sup>カプセルを 服用する患者さんにご家族の方へ

～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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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](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）



薬食安発1024第5号  
平成26年10月24日

ヤンセンファーマ株式会社 代表取締役社長 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、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いたしました。

つきましては、貴社におかれましては、速やかに下記の措置を講じられるようお願いいたします。

#### 記

1. 別添通知の別紙のとおり使用上の注意の改訂を行うこと。
2. 死亡例を含む重篤な高ビリルビン血症の症例報告がなされていることを踏まえ、注意喚起を徹底するため、安全性速報及び国民（患者）向け情報を医療機関等に配布し情報提供すること。

安全性速報については、その文書番号を14-02とし、配布（等）計画書を平成26年11月7日までに、また、配布（等）報告書を平成26年12月1日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）安全第二部を窓口として、同部長あて提出願います。

この場合、配布（等）計画書及び配布（等）報告書は、平成23年7月15日付け薬食安発0715第1号安全対策課長通知「緊急安全性情報等の提供に関する指針について」の別紙様式5及び別紙様式7を用いてください。

また、配布等の計画を立てるに当たっては、事前に総合機構安全第二部と協議願います。

3. なお、承認条件変更書に基づき策定される医薬品リスク管理計画については、総合機構安全第二部に提出願います。



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、 $\gamma$ -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。