

1

シメプレビルナトリウムによる 高ビリルビン血症について

成分名 販売名（会社名）	成分名 シメプレビルナトリウム	販売名（会社名） ソプリアードカプセル100mg (ヤンセンファーマ)
薬効分類等	抗ウイルス剤	
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	

1. はじめに

シメプレビルナトリウム（ソプリアードカプセル100mg。以下「本剤」という。）は、C型肝炎ウイルスの複製に必須であるNS3/4Aプロテアーゼを選択的に阻害するC型慢性肝炎治療薬です。国内においては平成25年9月に「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」の効能・効果で、ペグインターフェロン及びリバビリンとの3剤併用療法として承認されました。製造販売業者の推計では、販売開始時（平成25年12月6日）から平成26年9月30日までの間に約18,900人の患者に使用されています。

今般、国内において、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3例報告されたことから、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示するとともに、安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介いたします。

2. 経緯

本剤の国内臨床試験における血中ビリルビン値上昇関連事象の発現率は、本剤群31.5%（104/330例）、プラセボ群8.2%（6/73例）でした。本剤投与時の血中ビリルビン値上昇は、主に本剤による肝臓のトランスポーター（OATP1B1及びMRP2）の阻害作用が関与していると考えられています。国内臨床試験における本剤群の血中ビリルビン値上昇関連事象の発現率は高かったものの、ほとんどの事象は軽度

であり、本剤の投与終了又は中止後に回復する傾向が認められていたこと等から、本剤投与中は血中ビリルビン値に注意しながら3剤併用療法を行うことは可能と考えられました。平成25年12月の製造販売開始時より添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本剤投与中は血中ビリルビン値を観察する旨、また「その他の副作用」の項において「血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症」を記載して注意喚起が行われてきました。

発売以降、国内において本剤の服用開始後に血中ビリルビン値が著しく上昇した症例*が複数報告されました。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）における調査の結果、そのうち転帰死亡の3例は、肝機能障害又は腎機能障害から死亡に至っており、肝機能障害及び腎機能障害の発現に高ビリルビン血症の関与が考えられた症例であり、本剤との因果関係が否定できない症例でした。また、死亡症例3例における血中ビリルビン値は、いずれも本剤投与開始後、持続的に上昇した後、急激に上昇し、投与中止後もさらに上昇が認められたことから、本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値の測定を行うとともに、投与中止後も注意深く観察する必要がある、黄疸や全身倦怠感等の症状が出現してからの対応では重篤な転帰を防ぐことが困難である可能性が考えられました。厚生労働省は、その緊急性を考慮し、本剤の製造販売業者に対し、平成26年10月24日付で、使用上の注意を改訂し、本剤による高ビリルビン血症に関する警告欄を設けて注意喚起するとともに、迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しました。

また、PMDAにおける調査の結果、本剤の販売開始から、平成26年10月10日までに重篤な肝機能障害関連症例**が15例***（うち、因果関係が否定できない症例12例）報告され、これらの症例の中には血中ビリルビン値の上昇を伴わない症例もあったことから、併せて、製造販売業者に対し、添付文書の「重大な副作用」の項に、高ビリルビン血症とは別の項立てとして肝機能障害の注意喚起を追記するよう指示しました。

* 血中ビリルビン値が10mg/dL以上の症例

** AST値500IU/L以上又はALT値500IU/L以上に該当する症例（検査値不明を含む）

*** このうち死亡症例が3例含まれるが、血中ビリルビン値が著しく上昇した前述の死亡症例3例と同一症例

3. 本剤による高ビリルビン血症に関連した死亡症例について

以下に、高ビリルビン血症に関連した死亡症例3例の経過を紹介します。

症例の概要

No.	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)		
1	男 40代	慢性C型肝炎 (不明)	100mg 67日間	<p>高脂血症の既往歴あり。 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 C型慢性肝炎と診断された。 投与44日前 HCV RNA (リアルタイムPCR)：5.70logIU/mL 投与32日前 超音波検査：慢性肝炎，脂肪肝。脾腫や腹水は認めず。 ロスバスタチンカルシウム投与開始。</p> <p>投与12日前 血小板数：$9.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 投与1日前 肝生検：A1F2 投与開始日 本剤 (100mg/日)，ペグインターフェロン アルファ -2b (120 $\mu\text{g}/\text{週}$)，リバビリン (800mg/日) の3剤併用療法を開始。 3剤併用療法開始まで黄疸などの特記すべき臨床症状は認めず。</p> <p>日付不明 甲状腺機能亢進症が発現。 投与21日目 オロパタジン塩酸塩投与開始。(終了日不明) 投与42日目 ロスバスタチンカルシウム投与中止。 投与56日目 総ビリルビン：3.3mg/dL 投与63日目 倦怠感あり (採血なし)。 ペグインターフェロン アルファ -2b投与中止。</p> <p>投与67日目 飲食困難となり，患者自身が本剤，リバビリン服用中止。 (投与中止日) 中止3日後 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。 CT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。</p> <p>中止4日後 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>中止7日後 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。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1g/日投与 (～中止9日後)。 ステロイドパルスには反応せず。</p> <p>中止10日後 左手指蜂窩織炎発現。抗生剤セファゾリンナトリウム投与 (～中止19日後)。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mg/日投与 (～中止15日後)</p> <p>中止15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)</p> <p>中止16日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg/日投与 (～中止17日後)。</p> <p>中止18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</p>

意識障害, 血圧低下あり。暴れたり, 裸になったりしたため, 鎮静剤投与。敗血症性の意識障害か肝性脳症か不明。アンモニア:36 μ g/dL。その後ICUへ移動。肝移植を考えたが, 患者が望まなかった。

中止19日後 AST:2,300IU/L, 総ビリルビン:26.8mg/dL
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

中止20日後 培養(動脈血培養)

病原体:serratiamarcescens,

診断名:細菌性敗血症

臨床症状:ショック, 肝不全, DIC

中止21日後 総ビリルビン:20.2mg/dL

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

臨床検査値

	投与 12日前	投与 開始日	投与 7日目	投与 14日目	投与 28日目	投与 35日目	投与 42日目	投与 49日目	投与 56日目
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	9.0	8.3	6.7	6.7	4.8	6.6	6.8	7.4	6.1
PT (%)	77.0	95.0	103.0	103.0	100.0	103.0	103.0	116	131.0
Alb (g/dL)	4.2	3.9	4.1	3.8	3.8	3.8	4.0	3.7	3.8
T-Bil (mg/dL)	1.4	1.0	1.7	1.1	1.8	1.9	2.5	3.0	3.3
D-Bil (mg/dL)	0.2	—	—	0.2	0.5	0.7	0.9	1.3	1.9
AST (IU/L)	72	63	48	41	49	58	85	68	56
ALT (IU/L)	120	95	76	54	57	75	103	79	59
ALP (IU/L)	248	236	229	253	294	300	325	335	324
γ -GTP (IU/L)	39	34	39	34	36	36	42	45	48
WBC ($/\text{mm}^3$)	6,200	6,900	5,100	3,700	3,900	5,500	5,900	4,900	4,300

—:測定なし

	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
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	6.2	11.6	8.3	3.5	1.3
PT (%)	95.0	95.0	72.0	34.0	19.0
Alb (g/dL)	2.9	3.3	3.1	2.6	2.5
T-Bil (mg/dL)	25.7	37.2	44.1	26.8	20.2
D-Bil (mg/dL)	16.7	24.5	34.5	18.3	13.0
AST (IU/L)	80	52	59	2300	557
ALT (IU/L)	51	46	39	1028	320
ALP (IU/L)	431	505	515	245	284
γ -GTP (IU/L)	32	27	24	17	21
WBC ($/\text{mm}^3$)	5,200	12,800	20,800	23,800	3,500

—: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

症例の概要

No.	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)		
2	男 60代	慢性C型肝炎 (肝硬変, 2型 糖尿病, 十二指 腸潰瘍)	100mg 84日間	<p>体重：約70kg, 身長：約160cm, 体格良い方。 通院に消極的で, C型慢性肝炎に対する治療歴はなし。 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</p> <p>投与28日前 CT実施。所見：肝硬変。胆管拡張なし。 穿刺（腹水/肝臓）：未実施 血小板数：$8.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$, 総ビリルビン：1.5mg/dL</p> <p>投与開始日 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。 3剤療法開始時, 肝硬変に伴う臨床症状はなく, 糖尿病も軽 く臨床的に問題になる程度ではなかった。 投与開始時の白血球数は$12,100 / \text{mm}^3$であったが, 特に症状 はなかった。</p> <p>投与57日目 総ビリルビン：4.0mg/dL, クレアチニン：0.96mg/dL 投与72日目 クレアチニン：0.88mg/dL (この後, 終了15日後まで検査結果報告なし)</p> <p>投与80日目頃 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。</p> <p>投与84日目 (投与終了日) 終了15日後 具合が悪かったため, ペグインターフェロン アルファ-2a (22.5μg/週)に減量して投与, その後休薬して経過観察と なった。(ペグインターフェロン アルファ-2a, リバビリン の最終投与) ビリルビン値は未測定。</p> <p>終了22日後 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 を惹起したと考えて, 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</p> <p>終了25日後 クレアチニン：1.70mg/dL 終了53日後 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った。 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</p>

(注) 安全性速報の作成後に得られた追加情報により本剤の投与期間等を修正しています。

臨床検査値

	投与 28日前	投与 開始日	投与 29日目	投与 57日目	投与 72日目	終了 15日後	終了 22日後	終了 25日後	終了 32日後	終了 43日後	終了 53日後
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	8.5	8.9	7.6	7.6	6.8	13.7	15.8	6.7	7.0	6.0	5.9
Alb (g/dL)	3.9	—	—	—	—	—	—	2.8	2.6	2.8	1.8
T-Bil (mg/dL)	1.5	1.6	2.9	4.0	—	—	37.8	—	16.7	22.0	25.2
D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	—	12.7	18.7	20.0
AST (IU/L)	41	66	36	34	31	—	47	—	23	37	607
ALT (IU/L)	38	91	37	31	27	—	27	—	13	21	210
ALP (IU/L)	153	—	—	—	—	—	—	—	188	282	554
γ -GTP (IU/L)	44	85	70	63	72	—	83	—	59	84	76
BUN (mg/dL)	16	15	11	—	—	—	89	12	12	24	94
クレアチニン (mg/dL)	1.02	1.06	0.91	0.96	0.88	—	6.75	1.7	2.0	2.06	9.15
WBC ($/\text{mm}^3$)	8,500	12,100	4,500	5,200	4,900	6,300	7,600	12,600	9,500	6,900	16,100

—：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，フェキソフェナジン塩酸塩

症例の概要

No.	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)		
3	女 50代	慢性C型肝炎 (糖尿病)	100mg 62日間	<p>体重：約90kg，身長：約160cm 食道静脈瘤の既往歴有り（約16.5ヶ月前）。 過去のアレルギー歴の有無：なし アルコール摂取歴：なし 本剤投与前に使用した薬剤の有害事象歴：なし 本剤投与開始前の肝硬変の有無：なし Child-Pughスコア：グレードA（6点），肝性脳症：なし，腹水：なし， 血清ビリルビン濃度：<2.0mg/dL，血清アルブミン濃度：2.8-3.5（g/dL）， プロトロンビン活性値：>70%</p> <p>投与17日前 血小板数：$6.6 \times 10^4/\text{mm}^3$，総ビリルビン：2.1mg/dL 投与開始日 本剤（100mg/日），ペグインターフェロン アルファ -2a（180 $\mu\text{g}/\text{週}$），リバビリン（800mg/日）3剤併用療法開始。 投与18日目 総ビリルビン：4.8mg/dL 投与54日目 黄疸出現。 投与59日目 腹部CT：肝硬変の所見あるも腹水なし。 投与62日目 肝不全が発現。 (投与中止日) 本剤投与中止し，入院。 中止8日後 本剤投与中止しても黄疸改善なく，ペグインターフェロン アルファ -2a，リバビリンも投与中止。 中止13日後 腹部CT：胸水・腹水出現。 細菌性腹膜炎が発現。 中止19日後 黄疸改善なし。 ステロイドパルス療法開始（5日間）。 中止22日後 黄疸及び腹水貯留も著明となり，また，SBP（特発性細菌性 腹膜炎）の所見も出現し，抗生剤強化。 中止23日後 黄疸の増悪あり，CHDF（持続的血液濾過透析）施行（2日間）。 中止25日後 肝性脳症も出現し，血漿交換（2日間）。 中止27日後 早朝 死亡。 肝不全，細菌性腹膜炎：転帰死亡 DLST検査，肝生検：未実施</p>

臨床検査値

	投与 17日前	投与 開始日	投与 18日目	投与 59日目	中止 9日後	中止 26日後
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	6.6	5.9	5.4	9.7	11.8	3.8
Alb (g/dL)	3.5	3.6	3.1	2.5	2.4	3.1
T-Bil (mg/dL)	2.1	2.08	4.8	11.21	15.61	21.68
D-Bil (mg/dL)	0.32	—	1.69	7.14	10.73	17.36
AST (IU/L)	30	29	23	45	56	748
ALT (IU/L)	23	22	18	23	27	181
ALP (IU/L)	339	—	259	400	387	261
γ -GTP (IU/L)	47	44	40	40	36	38
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	404	399	284	321	319	290
Hb (g/dL)	14.2	14.1	9.8	11.1	10.9	10.1
Htc (%)	40.4	39.9	28.4	34.0	32.6	32.5
WBC ($/\text{mm}^3$)	4,600	4,800	1,500	3,400	4,600	17,700
CRP (mg/dL)	0.17	0.14	—	1.42	3.3	0.74

—：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，ミチグリニドカルシウム水和物

4. 高ビリルビン血症に対する注意事項について

医療関係者におかれては、次の事項に十分注意してください。

- (1) 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。
- (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、適切な処置を行ってください。
- (3) 本剤投与中止後も血中ビリルビン値が著しく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。
- (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してください。

5. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p. 34の「4. 重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので、ご参照ください。

なお、本剤はC型慢性肝炎の治療薬であることから、本剤の使用にあたっては、肝硬変でないことを確認した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報（ブルーレター）：ソブリアードカプセルによる高ビリルビン血症について

http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20141024_1.pdf

PMDA調査報告書

<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20141024frepno1-2.pdf>