

ハーボニー[®] 配合錠 適正使用のお願い

—アミオダロンの併用投与における重要な基本的注意について—

【使用上の注意】(抜粋)

2. 重要な基本的注意 (1)

本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状(失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等)が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。

なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。

注: β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。

解説

2015年7月のハーボニー[®] 配合錠[レジパスビル/ソホスブビル(以下、本剤)]製造販売承認時より、本剤とアミオダロンとの併用に関する注意喚起を「重要な基本的注意」に記載しています。

データ集計2018年12月21日時点で、ソホスブビル含有製剤とアミオダロンを併用した場合の症候性徐脈は各国の市販後において計36例報告されています。これらには、転帰死亡の心停止1例及びペースメーカーの植込みを要した9例が含まれています。また、36例のうち4例は、国内市販後において報告されています[本剤及びソバルディ錠(ソホスブビル)各2例]。

これらのアミオダロンとソホスブビル含有製剤との併用に関連した徐脈あるいは不整脈を発現した症例について、以下にその概要を示します。

これらの症例では、概して治療開始後の2週間以内に徐脈性不整脈の発現を認めていますが、多くは治療開始後24時間以内に発現しています。また、治療開始から2週間以上経過して発現した症例が6例報告されています(発現時期:治療開始後23日から76日)。これらの事象の多くはHCV治療の中止後に消失しています。

β遮断剤を投与中の患者又は基礎疾患として心疾患、重度の肝疾患を有する患者に対して、本剤とアミオダロンを併用する場合は、症候性徐脈の発現リスクが増加するおそれがあるため、注意が必要です。なお、本剤とアミオダロン及び他の抗HCV薬との間における潜在的相互作用の機序については、現時点では不明です。

したがって、本剤とアミオダロンの併用は推奨されません。

アミオダロンを投与中の患者でやむを得ず本剤の治療を開始する必要がある場合及び、本剤を服用中でやむを得ずアミオダロンの治療を開始する場合、以下の点に注意して使用してください。

- 患者又はその家族に対して、併用投与により重篤な徐脈又は不整脈が発現するリスクがあることについて十分な説明を行ってください。
- 少なくとも本剤とアミオダロンの併用開始から最初の3日間は患者を入院させて、適切に心機能モニタリングを実施してください。退院時には、患者ご本人又はその家族に患者の安静時及び不整脈発現時の脈拍数を伝えてください。また、退院後は少なくとも2週間は毎日、患者ご本人又はその家族等が心拍数(脈拍数)を連日確認するよう注意を促し、不整脈の可能性のある徴候の発現にも注意するよう指導してください。

以下、**図1**に本剤とアミオダロンを併用する場合の心機能モニタリングのスケジュールを示します。

図1 本剤とアミオダロン併用時の心機能モニタリングのスケジュール

入院				退院後													
投与開始	1日目	2日目	3日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
併用開始後少なくとも3日間は入院下で心電図のモニタリングを実施				退院後少なくとも2週間は患者又はその家族が心拍数(脈拍数)を連日確認													

なお、アミオダロンの消失半減期は19～53日と極めて長いため、本剤の投与前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、本剤とアミオダロンを併用する場合には、上記の心機能モニタリングが必要です。

不整脈の徴候又は症状として、日常生活において、患者に失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱あるいは記憶障害等があらわれることがあるため、これらの症状がみられた場合は、直ちに担当医師に連絡をするように指導してください。

■ 添付文書記載に関連する市販後症例の情報

2015年の重要な海外添付文書改訂の元となった海外市販後の症例報告(9例)

2015年3月、海外ではソホスブビル含有製剤の添付文書に症候性徐脈に関する注意喚起が追記されました。この追記は、2015年3月4日までに海外の市販後においてソバルディ錠と他のC型肝炎直接型抗ウイルス薬との併用投与時(国内未承認併用療法)、又は本剤の投与時に、アミオダロンを併用投与した患者9例*において症候性徐脈が報告されたことがきっかけとなりました。また、この症例報告に基づき、本剤は国内初回承認時より、添付文書に注意喚起を記載しています。以下に、該当する9例の症候性徐脈発現症例の概要を示します。(各症例の経過・処置等の詳細は、別表1をご参照ください。)

- 9例中3例が本剤を投与した患者、5例がソバルディ錠とダクラタスビルを併用した患者、1例がソバルディ錠とシメプレビルを併用した患者でした。
- 9例中6例ではHCV治療の開始から24時間以内に、他の3例では2～12日以内に発現しました。
- 9例中7例がβ遮断剤を併用していました。
- 9例中1例に転帰死亡の心停止の症例、また3例に処置としてペースメーカーの植込みを要する症例が報告されました。
- アミオダロンを継続投与した2例で、ソホスブビル含有製剤によるHCV治療の中断8日後又は2ヵ月後にHCV治療薬を再投与し、症候性徐脈の再発を認めました。また、他の1例では、アミオダロン投与中に本剤が追加投与され、初回投与後及び翌日の投与後に徐脈が認められています。2日目は本剤投与後90分以内に徐脈の発現が認められています。
- 初回徐脈の発現後、アミオダロン及びHCV治療を中止した1例では、中止8週間後のHCV治療再開時に、徐脈の再発は認められませんでした。

*本剤単独投与及び、ソバルディ錠とダクラタスビル(販売名:ダクルインザ錠60mg)、又はシメプレビル(販売名:ソプリアードカプセル100mg)の併用療法が含まれていますが、国内ではソバルディ錠と他のC型肝炎直接型抗ウイルス薬との併用治療は承認されていません。

国内及び海外市販後の症例報告(27例) (情報収集期間:2015年3月5日から2018年12月21日)

2015年3月の海外における添付文書の改訂後、2015年3月5日から2018年12月21日の期間中において、ソホスブビル含有製剤とアミオダロンが併用投与された症例で、更に27例の徐脈性不整脈の報告が入手されました。以下に概要を記載します。

また、これらの症例のうち、国内症例4例の経過・処置等の詳細は別表2に示します。

- 27例のうち4例は国内症例で、ソバルディ錠とリバビリンとの併用又は本剤と、アミオダロンを併用した症例が各2例でした。また、これら4例のうち3例では、β遮断剤が投与されていました。
- 27例のうち23例は外国症例で、投与されたC型肝炎直接型抗ウイルス薬の内訳は、本剤単独投与又はリバビリン併用投与**が計13例、ソバルディ錠とダクラタスビルの併用投与**が6例、ソバルディ錠とシメプレビルの併用投与**が2例、ソバルディ錠とリバビリンの併用投与が1例、又はエプクルーサ配合錠投与が1例でした。また、これらのうち9例でβ遮断剤が投与されました。

これらの症例において、概してソホスブビル含有製剤の投与開始後の2週間以内に徐脈性不整脈の発現を認めていますが、治療開始から2週間以上経過して発現した症例が6例報告されています(発現時期:治療開始後23日から76日)。これらの27例において、発現した症候性不整脈事象により死亡に至った症例はありませんでしたが、ペースメーカーの植込みを要する症例が6例報告されました。

結論として、2015年における海外での初回添付文書改訂以降(9例の症例集積に基づく)に報告された徐脈性不整脈発現症例の経過や重症度は、現在の各国の添付文書で注意喚起している情報と一致しています。そのため、添付文書に記載した、本剤とアミオダロンの併用による症候性不整脈に関する重要な基本的注意に従った、適正使用をお願いいたします。

**国内においては、本剤とリバビリンの併用治療、ソバルディ錠と他のC型肝炎直接型抗ウイルス薬との併用治療は承認されていません。

別表1

ソホスビル含有製品における各国添付文書改訂の元となった外国市販後症例の概要
(計9例, 2015年3月4日までに収集された情報) (国内症例情報なし)

年齢 発現国	性別	治療 レジメン ¹⁾	併用薬	有害事象	経過 ¹⁾	処置・転帰 ¹⁾
70代 カナダ	女性	本剤	アミオダロン、 ビソプロロール	徐脈 失神	心房細動及び甲状腺機能低下症の病歴を有する患者において、本剤の初回投与後に失神及び徐脈(心拍数49bpm)が発現。本剤及びビソプロロールは中止された。2ヵ月経過後に本剤の投与が再開されたが、その2時間後、心拍数が98bpmから40bpmに低下し、本剤の投与は再び中止された。	徐脈は本剤の投与から6時間後に消失。本剤の投与は中止した。
70代 カナダ	女性	本剤	アミオダロン、 ビソプロロール	徐脈 失神	非代償性肝硬変(MELDスコア10)及び心房細動の病歴を有する患者において、本剤の投与開始後に失神及び徐脈が発現。当該患者は入院し、翌日に観察下で本剤が再投与され、その90分後に再び徐脈(心拍数30bpm台)が発現した。	一時ペースメーカーが必要であった。徐脈は本剤の最終投与から24時間以内に消失した。
50代 アメリカ	男性	本剤	アミオダロン、 ナドロール	心停止	非代償性肝硬変、心筋梗塞及び心房細動の病歴を有する患者が本剤の投与開始から約75分後に心停止を発現し、入院したが、その後まもなくして死亡した。	死亡
70代 フランス	男性	SOF+DCV	アミオダロン、 プロプラノロール	徐脈	肝硬変、心室性期外収縮及び静脈瘤の病歴を有する患者において、SOF+DCVの投与開始から1日後に徐脈(心拍数の報告なし)及び痙攣が発現。	ペースメーカー植込み後にアミオダロンは中止、SOF+DCVは継続した。
50代 フランス	男性	SOF+DCV	アミオダロン、 プロプラノロール	徐脈 心房細動	非代償性肝硬変、徐脈及び心房細動の病歴を有する患者において、SOF+DCVの初回投与から3時間以内に、倦怠感、失神及び徐脈(心拍数25bpm)が発現。抗ウイルス治療は中断されたが、8日後にSOF+DCVによる治療が再開され、徐脈が再び発現。抗ウイルス治療、アミオダロン及びプロプラノロールは中止された。8週間後にSOF+DCVを再開したが、徐脈の再発はなかった。	アミオダロン及びプロプラノロールは中止。8週間後にSOF+DCVは再開されたが、徐脈の再発はなかった。
50代 フランス	女性	SOF+DCV	アミオダロン、 プロプラノロール、 ジゴキシン	失神 洞結節 機能不全	心筋症(心室中隔欠損症及び大動脈弁閉鎖不全)、心房細動、右脚ブロック及び大動脈弁置換の病歴を有する患者において、SOF+DCVの投与開始から12日後に、回転性めまい、失神、倦怠感及び洞結節機能不全が発現。SOF+DCV及び抗不整脈薬は中止された。	アミオダロン、プロプラノロール、ジゴキシン及びSOF+DCVは中止した。

1) SOF: ソホスビル(ソバルディ錠)、DCV: ダクラタスビル、SMV: シメプレビル、RBV: リバビリン、
SOF/VEL: ソホスビル/ベルパタスビル(エプクルーサ配合錠)

なお、国内においては、ソバルディ錠と他のC型肝炎直接型抗ウイルス薬との併用治療は承認されていません。

次ページに続く▶

別表1 (続き)

ソホスブビル含有製品における各国添付文書改訂の元となった外国市販後症例の概要
(計9例, 2015年3月4日までに収集された情報) (国内症例情報なし)

年齢 発現国	性別	治療 レジメン ¹⁾	併用薬	有害事象	経過 ¹⁾	処置・転帰 ¹⁾
70代 ポルト ガル	女性	SOF+DCV	アミオダロン	徐脈	非代償性肝疾患(移植待機中)、心不全、不整脈、腎機能不全及び腹水の病歴を有する患者において、SOF+DCVの投与開始から2日後に、徐脈(心拍数40bpm)、呼吸困難及び疲労が発現。SOF+DCV及びアミオダロンは中止され、これらの事象は消失した。	アミオダロン及びSOF+DCVは中止した。
60代 フランス	女性	SOF+DCV	アミオダロン、アテノロール	心停止 失神	心房細動、前治療(ペグインターフェロン、RBV及びテラプレビルの併用レジメン)中の心停止、虚血性脳卒中、急性冠動脈症候群及び大動脈弁閉鎖不全の病歴を有する患者において、SOF+DCVの投与開始から30分後に、心停止が発現。また、洞結節機能不全が認められた。アミオダロン及びSOF+DCVは中止され、事象発現から10日後に洞結節機能不全は消失。	アミオダロン及びSOF+DCVは中止した。
70代 フランス	女性	SOF+SMV +RBV	アミオダロン	徐脈 洞性徐脈 不整脈 洞結節 機能不全 QT延長	心房粗動、関節リウマチ及び甲状腺機能低下症の病歴を有する患者において、SOF+SMVの投与開始後の夜に徐脈(心拍数30bpm)が発現。SOF+SMVは中止され、翌日、緊急治療室での検査で洞調律を認め、心拍数50bpmであった。4週間後、SOF+RBVを開始し、心房性不整脈の持続によりペースメーカーの植込みが行われた(徐脈は報告されなかった)。	SOF+SMVは中止したが、4週間後にSOF+RBVで投与再開。ペースメーカーの植込みを行った。

1) SOF:ソホスブビル(ソバルディ錠)、DCV:ダクラタスビル、SMV:シメプレビル、RBV:リバビリン、SOF/VEL:ソホスブビル/ベルパタスビル(エプクルーサ配合錠)

なお、国内においては、ソバルディ錠と他のC型肝炎直接型抗ウイルス薬との併用治療は承認されていません。

別表 2

2015年3月5日から2018年12月21日までに収集された国内市販後症例の概要(計4例)

年齢	性別	治療レジメン ²⁾	併用薬	有害事象	経過 ²⁾	処置・転帰 ²⁾
60代	男性	SOF+RBV	アミオダロン、カルベジロール、ニフェジピン	徐脈 血圧低下	高血圧性心疾患、慢性心不全、心室頻拍、不整脈、心臓弁膜疾患、大動脈弁置換術、脂質異常症及び慢性腎臓病の病歴を有する患者において、ソバルディ錠とリバビリンの初回投与開始から42日後に徐脈(心拍数40bpm)及び血圧の低下(66/40mmHg)が発現した。倦怠感と眼前暗黒感の症状があった。	SOF+RBV、カルベジロール及びニフェジピンは中止。アミオダロンは200mgから100mgに減量。ソバルディ錠及びリバビリンの中止日に心拍数は56bpmに増加、中止4日後同程度を維持(心拍数59bpm)。徐脈及び血圧低下は軽快(日付不明)。
70代	女性	本剤	アミオダロン、ピソプロロール、シルニジピン	徐脈 高カリウム血症	心疾患、動悸、心筋虚血、不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、発作性心房細動及び糖尿病の病歴を有する患者において、本剤の投与開始の翌日に、高カリウム血症(6.2、ベースライン5.2、いずれも単位不明)及び徐脈(心拍数不明)が発現。	本剤は徐脈の発現日に投与中止、アミオダロンは継続。徐脈及び高カリウム血症は発現から2日後に回復(カリウム値4.3)。報告医は、腎機能低下患者であり、高カリウム血症はアジルサルタン投与が疑わしいと考えている。
70代	男性	SOF+RBV	アミオダロン	洞性徐脈 薬物性肝障害	心房細動、Child-Pugh分類A及び肝逸脱酵素上昇の病歴を有する患者において、SOF+RBVを投与開始から1時間以内に嘔気及び眼前の黒色感が発現。患者の嘔吐後、これらの症状は軽快。その後、同日RBVのみ投与した際は、これらの症状を認めなかった。翌日、SOF+RBVを再投与して1時間以内に徐脈に起因する失神が発現(心拍数38bpm)。患者は入院。同日、アミオダロンによる肝障害も報告されたが、11ヵ月間継続しており、アミオダロンの血中濃度の上昇はないと考えられた。	SOF+RBV、アミオダロンは中止。中止以降、心拍数は50-60bpmで推移。入院8日後に退院。洞性徐脈及びアミオダロンによる肝障害は回復。
80代	男性	本剤	アミオダロン、アムロジピン、カルベジロール	徐脈 体調不良 失神	病歴は提供されなかったが、体調不良は投与前からあった可能性あり。本剤の投与開始から2日後に、アミオダロンの投与を開始。本剤の投与5日目に、体調不良及び徐脈を発現(心拍数不明)、7日目に失神発現。投与22日目に体調不良悪化(心拍数20-40bpm)により入院。	アミオダロンは入院後中止されたが、本剤は投与継続。徐脈及び体調不良は未回復。

2)SOF:ソホスブビル(ソバルディ錠)、RBV:リバビリン

