

シメプレビルナトリウムに係る調査結果

製品概要

販売名：ソブリアードカプセル 100mg（ヤンセンファーマ株式会社）

成分名：シメプレビルナトリウム

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

推定使用患者数：約 18,900 人

（販売開始時（平成 25 年 12 月 6 日）～平成 26 年 9 月 30 日）

概要

シメプレビルナトリウム（以下、本剤）は、ペグインターフェロン及びリバビリンとの 3 剤併用療法で用いる C 型慢性肝炎治療薬である。

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）であった。本剤投与時の血中ビリルビン値上昇は、主に本剤の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る。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た。承認時より添付文書の「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を行ってきた。

本剤の製造販売後において、これまでに、本剤を含む 3 剤併用療法により、血中ビリルビン値が著しく上昇した症例*が 8 例（うち、因果関係が否定できない症例 7 例）集積し、うち死亡症例が 3 例（うち、因果関係が否定できない症例 3 例）集積したことから、専門委員の評価をふまえた調査の結果、PMDA は、本剤の添付文書を改訂する必要があると判断した。

また、肝機能障害については、現行関連する注意喚起はなされていないが、本剤を含む3剤併用療法により、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）集積し、うち死亡症例が3例（うち、因果関係が否定できない症例3例。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）集積したことから、専門委員の評価をふまえた調査の結果、PMDAは、本剤の添付文書を改訂することが適切と判断した。

* 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）

調査結果

専門委員の意見も聴取し、検討を行った結果、PMDAは、以下の理由により、本改訂が緊急案件に該当すると判断する。

- ・ 本剤による血中ビリルビン値の上昇は既知の事象であるが、血中ビリルビン値が著しく上昇し、死亡に至った症例3例が販売開始後10ヵ月間という短期間に報告され、いずれも本剤との因果関係が否定できない症例であったこと。
- ・ 血中ビリルビン値の上昇と死亡との関連について検討した結果、死亡症例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ること。
- ・ 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。したがって、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とあり、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ること。

以上より、血中ビリルビン値の著しい上昇に関連した死亡症例が集積していることを周知するとともに、重篤な転帰を防ぐための対応を周知する必要があると考える。

【改訂案】シメプレビルナトリウム

下線部追記又は変更、取消線部削除

現行	改訂案
<p>■警告</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>効能・効果に関連する使用上の注意</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、慢性肝炎であることを確認すること。</p>	<p>■警告</p> <p>1.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>2.本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、<u>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><u>(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。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</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>

2.重要な基本的注意

~~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

1) 重大な副作用

関連記載なし

2.重要な基本的注意

関連記載なし

4. 副作用

1) 重大な副作用

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。