

ジメンシー[®]配合錠

市販直後調査 最終結果報告

(市販直後調査期間：2017年2月15日～2017年8月14日)

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につき格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、抗ウイルス剤「ジメンシー配合錠(一般名：ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩)」は、「セログループ 1(ジェノタイプ 1)のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果として、2016年12月に承認取得し、2017年2月15日の販売開始から6カ月間、市販直後調査を実施してまいりました。

このたび、市販直後調査中に収集された副作用情報を取りまとめましたのでご報告いたします。

なお、本剤をご使用される際には、引き続き添付文書、新医薬品の「使用上の注意」の解説及び適正使用ガイド等をご参照のうえ、適正なご使用をお願い申し上げます。

また、本剤をご処方された患者さまに有害事象が認められた場合は、速やかに医薬情報担当者までご連絡いただきますよう重ねてお願い申し上げます。

今後とも、適正使用のための情報収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

【市販直後調査の概要】

医薬品名：ジメンシー®配合錠

効能・効果：セログループ 1 (ジェノタイプ 1) のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

市販直後調査期間：2017年2月15日～2017年8月14日

推定投与患者数：264例(処方例数より算出)

副作用の報告件数：23例47件(重篤：4例5件、非重篤：20例42件)

1. 副作用の発現状況

市販直後調査期間中(2017年2月15日～2017年8月14日)に報告された副作用は23例47件で、そのうち重篤な副作用は、4例5件でした。重篤な副作用の内訳は、「高ビリルビン血症」2件、「高カリウム血症」、「肝機能異常」、「腎不全」各1件でした。なお、死亡例は報告されませんでした。市販直後調査期間中に報告された副作用の発現状況を表1に示します。

表1 副作用の発現状況

器官別大分類 副作用名 ^{注1)}	重篤	非重篤	総計 ^{注2)}
感染症および寄生虫症		1例1件	1例1件
歯肉炎		1件	1件
血液およびリンパ系障害		1例1件	1例1件
好酸球増加症		1件	1件
代謝および栄養障害	1例1件	1例1件	2例2件
高カリウム血症	1件		1件
食欲減退		1件	1件
神経系障害		1例1件	1例1件
頭痛		1件	1件
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1例1件	1例1件
咳嗽		1件	1件
胃腸障害		3例4件	3例4件
腹部不快感		1件	1件
悪心		2件	2件
嘔吐		1件	1件
肝胆道系障害	3例3件	3例3件	6例6件
肝機能異常	1件	3件	4件
高ビリルビン血症	2件		2件
皮膚および皮下組織障害		2例2件	2例2件
そう痒症		1件	1件
発疹		1件	1件
筋骨格系および結合組織障害		1例2件	1例2件
背部痛		1件	1件
筋肉痛		1件	1件
腎および尿路障害	1例1件		1例1件
腎不全	1件		1件

器官別大分類 副作用名 ^{注1)}	重篤	非重篤	総計 ^{注2)}
一般・全身障害および投与部位の状態		6例7件	6例7件
倦怠感		4件	4件
発熱		3件	3件
臨床検査		11例19件	11例19件
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4件	4件
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3件	3件
血中ビリルビン増加		3件	3件
好酸球数増加		3件	3件
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1件	1件
血小板数減少		2件	2件
白血球数減少		1件	1件
トランスアミナーゼ上昇		1件	1件
血中アルカリホスファターゼ増加		1件	1件
総計	4例5件	20例42件	23例47件

注1) 副作用名は、医療機関からの報告を基に、MedDRA/J Version 20.0(ICH国際医薬用語集)の基本語(PT)で記載しております。

本報告中には、集計時点において十分な情報が収集されず、医学的評価が確定していない症例も含まれています。このため、今後得られる情報により、本報告に掲載している副作用名や重篤性等が変更される場合があります。

注2) 1症例に複数の副作用(重篤・非重篤)が発現した場合、総計欄の例数は重篤と非重篤の合計例数と一致しないことがあります。

2. 性別・年齢分布

市販直後調査期間中に報告された副作用のうち、性別が判明しているのは22例(男性：4例、女性：18例)で、性別不明は1例でした。年齢分布では、40歳代から80歳代で副作用が報告され、このうち70歳代が一番多く副作用が報告されました。性別・年齢分布を図1に示します。

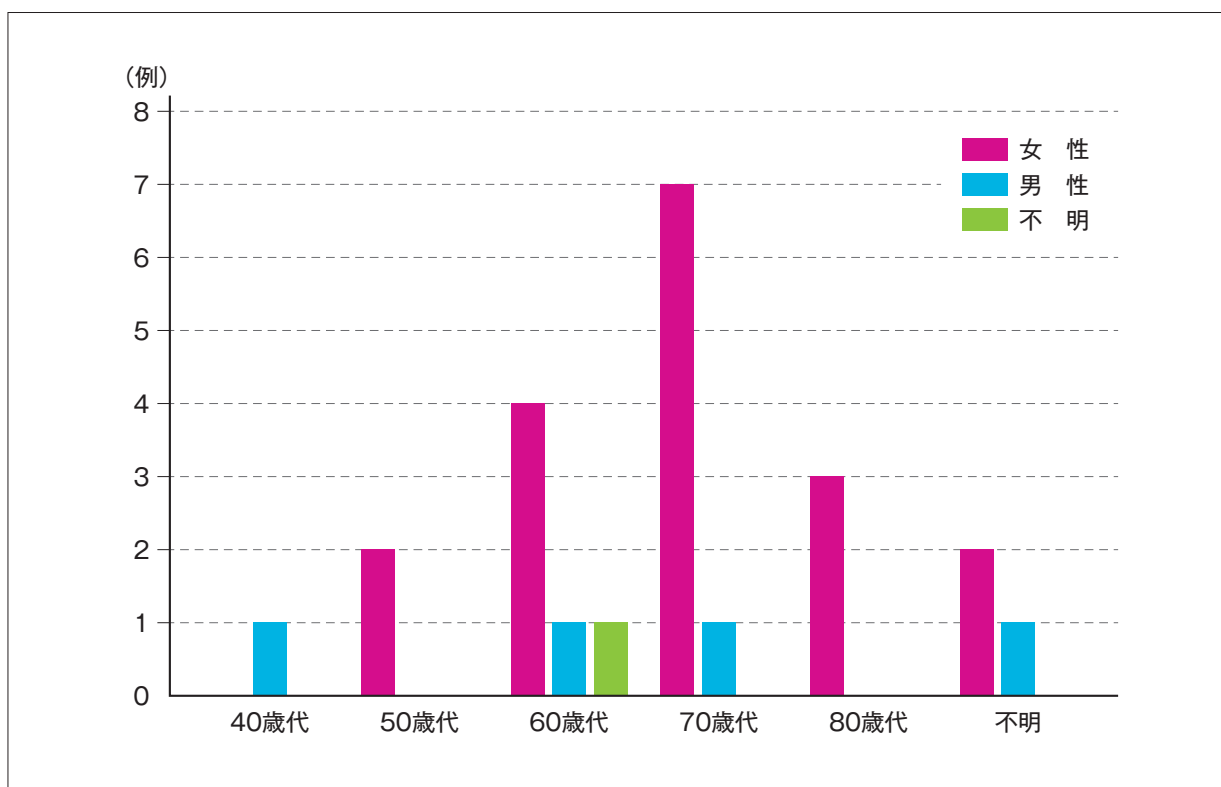


図1 性別・年齢分布

3. 注意すべき副作用

市販直後調査期間中に報告された副作用について、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項(重要な特定されたリスク)に基づき、注意すべき副作用に関する検討結果を以下に示します。

3.1 肝機能障害、肝予備能低下

肝機能障害、肝予備能低下関連事象は計19件報告され、そのうち重篤な副作用は3件でした(表2)。

中等度以上(Child-Pugh分類B又はC)の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者には、アスナプレビルの血中濃度が上昇するため、投与しないでください。

肝機能検査は、投与期間中は毎週実施し、肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなどの適切な処置を行ってください。

表2 肝機能関連副作用

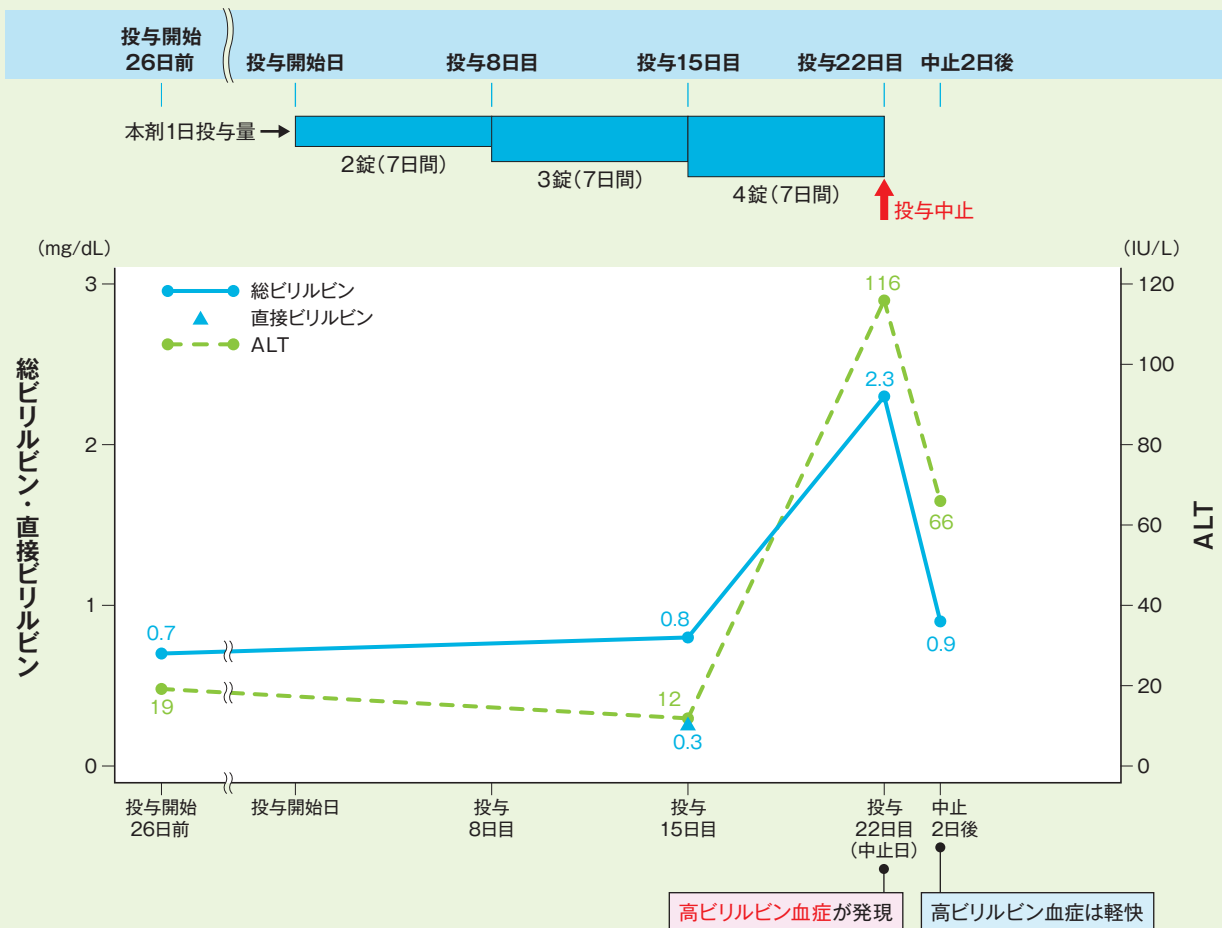
副作用名 ^{注1)}	重篤	非重篤	総計
肝機能異常	1件	3件	4件
高ビリルビン血症	2件	0件	2件
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0件	4件	4件
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0件	3件	3件
血中ビリルビン増加	0件	3件	3件
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0件	1件	1件
トランスアミナーゼ上昇	0件	1件	1件
血中アルカリホスファターゼ増加	0件	1件	1件

注1) 副作用名は、医療機関からの報告を基に、MedDRA/J Version 20.0(ICH国際医薬用語集)の基本語(PT)で記載しております。

重篤な肝機能関連副作用である高ビリルビン血症(2件)、肝機能異常(1件)の概要を以下に示します。

[高ビリルビン血症]

年齢・性別：70歳代 女性
 既往歴：なし
 原疾患：C型慢性肝炎
 C型代償性肝硬変：不明
 合併症：なし



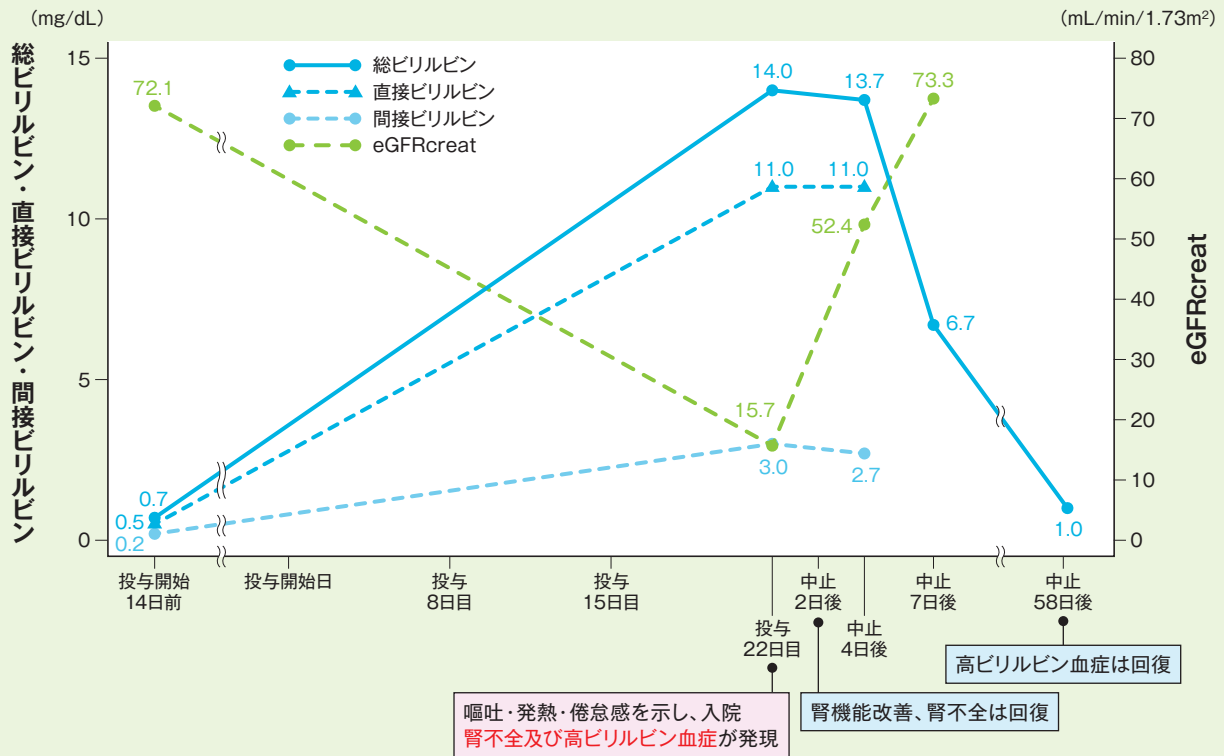
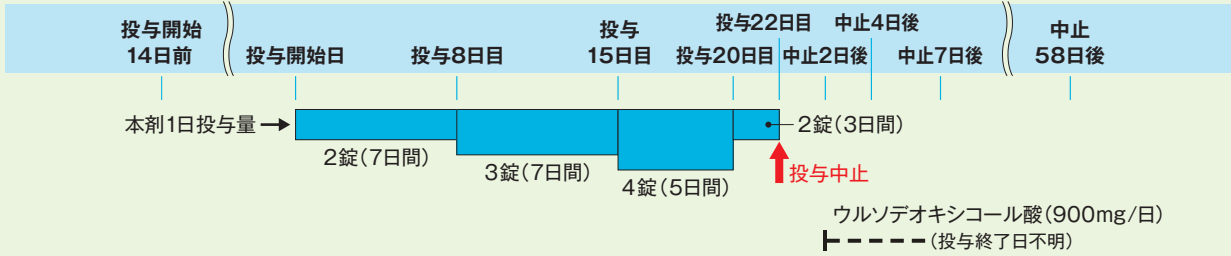
投与開始26日前	総ビリルビン：0.7(mg/dL)
投与開始日	C型慢性肝炎のため、本剤投与開始(1日2錠)
投与8日目	本剤増量(1日3錠)
投与15日目	本剤増量(1日4錠) 総ビリルビン：0.8(mg/dL)
投与22日目 (投与中止日)	高ビリルビン血症が発現 総ビリルビン：2.3(mg/dL) 本剤投与中止
中止2日後	ビリルビン値は速やかに減少し、高ビリルビン血症は軽快 総ビリルビン：0.9(mg/dL)
日付不明	高ビリルビン血症の転帰は回復

[本剤における承認用法・用量] 通常、成人には1回2錠を1日2回食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。

[腎不全・高ビリルビン血症]

年齢・性別：60歳代 女性
 原疾患：C型慢性肝炎
 合併症：なし

既往歴：なし
 C型代償性肝硬変：不明



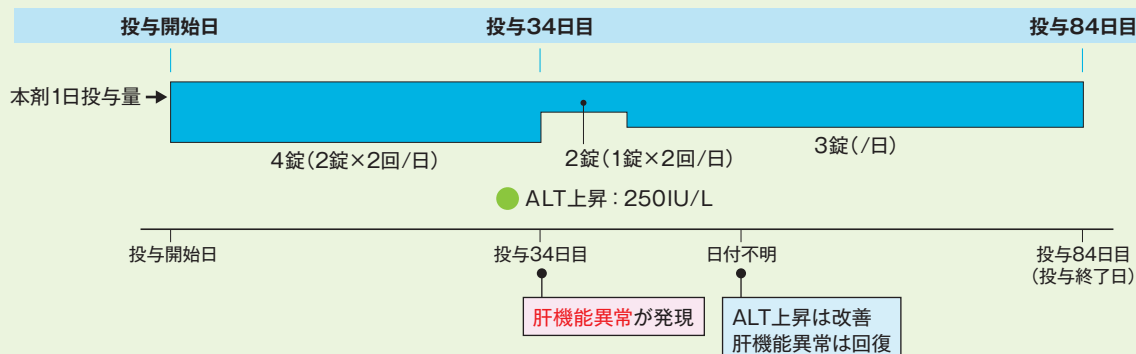
投与開始14日前	総ビリルビン：0.7 (mg/dL)、eGFRcreat：72.1 (mL/min/1.73m ²)
投与開始日	C型慢性肝炎のため、本剤投与開始 (1日2錠)
投与8日目	倦怠感、食欲不振、嘔気、発熱を発現。本剤増量 (1日3錠)
投与15日目	本剤増量 (4錠/日)
投与20日目	本剤減量 (2錠/日)
投与22日目 (投与中止日)	嘔吐・発熱・倦怠感を示し、緊急搬送され、入院となった 腎不全及び高ビリルビン血症が発現 総ビリルビン：14 (mg/dL)、eGFRcreat：15.7 (mL/min/1.73m ²) 本剤投与中止
中止2日後	腎機能改善、腎不全は回復 ウルソデオキシコール酸 (900mg/日) 投与開始
中止4日後	総ビリルビン値は横ばい 総ビリルビン：13.7 (mg/dL)、eGFRcreat：52.4 (mL/min/1.73m ²)
日付不明	倦怠感、食欲不振、嘔気、発熱は消失
中止7日後	総ビリルビン：6.7 (mg/dL)、eGFRcreat：73.3 (mL/min/1.73m ²)
中止58日後	高ビリルビン血症は回復 転帰時の総ビリルビン：1.0 (mg/dL)

ジメンスー投与開始後、HCVウイルス量は減少

[肝機能異常]

年齢・性別：60歳代 男性
原疾患：C型慢性肝炎
合併症：なし

既往歴：なし
C型代償性肝硬変：なし



投与開始日	C型慢性肝炎のため、本剤投与開始(2錠×2回/日)
投与34日目	肝機能異常が発現
投与4週または5週目	ALT：250(IU/L)に上昇 本剤減量(1錠×2回/日)
投与6週または7週目	本剤増量(3錠/日)
日付不明	ALT上昇は改善
日付不明	肝機能異常は回復
投与84日目 (投与終了日)	12週間の本剤投与を終了

【本剤における承認用法・用量】 通常、成人には1回2錠を1日2回食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。

3.2 多形紅斑

多形紅斑は報告されませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察していただき、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置をお願いいたします。

3.3 血小板減少

血小板数減少として2件が報告され、いずれも非重篤でした。引き続き、定期的に血液検査を行うなど十分に観察していただき、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置をお願いいたします。

3.4 間質性肺炎

間質性肺炎は報告されませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察していただき、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置をお願いいたします。

3.5 B型肝炎ウイルスの再活性化

B型肝炎ウイルスの再活性化は報告されませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察していただき、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置をお願いいたします。

4. まとめ

市販直後調査期間中に報告された副作用は23例47件で、そのうち重篤な副作用は、4例5件でした。本市販直後調査結果からは、本剤の安全性プロファイルに変更を及ぼすような重大な副作用の集積は認められませんでした。引き続き、添付文書及び適正使用ガイド等をご参照のうえ、本剤の適正なご使用をお願い申し上げます。

