

医薬品の適正使用に欠かせない
情報です。必ずお読みください。

「使用上の注意」改訂のお知らせ

抗ウイルス剤/HCV NS5A複製複合体阻害剤

ダクリンザ[®]錠 60mg

Daklinza[®] Tablets
(ダクラタスビル塩酸塩錠)

抗ウイルス剤/HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤

スンベプラ[®]カプセル 100mg

Sunvepra[®] Capsules
(アスナプレビルカプセル)

ブリistol・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたので、お知らせいたします。

今後のご使用に際しましては、新しい「添付文書」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

改訂の概要（詳細につきましては、2ページをご参照ください。）

◆ 「使用上の注意」の改訂

- ・ **重要な基本的注意**：「肝予備能低下に伴う肝不全」に関する注意を追記
- ・ **重大な副作用**：「肝不全」を追記

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「**DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.241**」に掲載されます。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

ダクルインザ錠及びスンペラカプセル共通の改訂箇所の新旧対比表

改訂部分抜粋（下線 部：追加改訂箇所、 部：削除箇所）

改 訂 後	改 訂 前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) <u>肝機能障害、肝予備能低下があらわれ、肝不全に至ることがあるので、投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。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適切な処置を行うこと。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u>（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) <u>ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。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適切な処置を行うこと。</u>（「重大な副作用」の項参照）</p>
<p>副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <u>肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）増加（8.6%^{注1)}）、AST（GOT）増加（5.6%^{注1)}）、血中ビリルビン増加（0.5%^{注2)}）、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下等があらわれ、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全に至ることがある。投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。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適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>注1) 基準値上限5倍超</p> <p>注2) 基準値上限2.5倍超</p> <p>2) 省略</p>	<p>副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害：ALT（GPT）増加8.6%^{注1)}、AST（GOT）増加5.6%^{注1)}、血中ビリルビン増加0.5%^{注2)}</p> <p>投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。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適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。</p> <p>注1) 基準値上限5倍超</p> <p>注2) 基準値上限2.5倍超</p> <p>2) 省略</p>

【改訂理由】

国内において、肝機能障害、肝予備能低下があらわれ、肝不全に至った症例が報告されたことから、「重要な基本的注意」、及び「重大な副作用」の項に肝予備能低下及び肝不全を追記し、注意喚起することといたしました。

副作用症例概要：薬剤性肝障害、肝不全（死亡例）

患者		1日投与量 ダクルインザ錠 + スンベプラカプセル 投与期間	経過及び処置
性・年齢	使用理由 (合併症)		
男 70代	C型代償性肝硬変 (糖尿病)	60mg 200mg 43日間	<p>副作用：薬物性肝障害、肝不全</p> <p>前治療歴：なし 既往歴：食道静脈瘤、肝細胞癌（RFA*後）、食道静脈瘤硬化療法、食道静脈瘤結紮術 投与開始約10年前 C型慢性肝炎と診断。</p> <p>投与開始日 ダクルインザ錠60mg 1日1回及びスンベプラカプセル100mg 1日2回の2剤併用療法開始。代償性肝硬変で腹水なし。門脈圧亢進併発症の予防のためにスピロラク톤を投与していた。</p> <p>投与43日目 (投与中止日) AST：1,312IU/L、ALT：1,082IU/L、LDH：540IU/L、ALP：764IU/L、総ビリルビン：3.2mg/dLと肝機能障害を認め、入院。自覚症状なし。ダクルインザ錠及びスンベプラカプセル投与中止。</p> <p>中止4日後 ステロイドパルス（ハーフ）療法（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、500mg/日）開始（投与中止6日後まで）。</p> <p>中止7日後 プレドニゾン内服投与30mg/日開始。肝機能は徐々に改善。</p> <p>中止12日後 プレドニゾン内服投与20mg/日に減量。</p> <p>中止14日後 38.4度の発熱。 胸腹部CTスキャン：左肺上葉に空洞を伴う浸潤影あり。左肺膿瘍出現。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム点滴6g/日の投与開始（投与中止24日後まで）。</p> <p>中止16日後 肺膿瘍の合併のため、プレドニゾン減量（10mg/日）。アルブミンと利尿剤にて、腹水と浮腫をコントロール（投与中止18日後まで）。</p> <p>中止19日後 プレドニゾン投与終了。解熱、炎症反応は改善。</p> <p>中止22日後 胸部CT：空洞を伴う浸潤影やや拡大。左肺に炎症性変化と思われる新たな浸潤影が出現。腹水増加傾向。</p> <p>中止30日後 腹水コントロール不良のためアルブミン投与+利尿剤点滴へ変更。適宜腹水穿刺施行。 肺の浸潤影精査のためにβ-Dグルカン測定。β-Dグルカン：163pg/mL、アスペルギルス抗原：陰性、クリプトコッカス抗原：陰性、心エコー：septic embolismなし</p> <p>中止36日後 ミカファンギンナトリウム150mg点滴静注開始。その後発熱再燃なく経過し炎症反応も順調に低下。</p> <p>中止38日後 体重、腹水は増加傾向。下肢浮腫の改善認めなかったため、トルバプタン投与開始。</p> <p>中止42日後 胸部CT：左上葉の空洞影は縮小傾向。新たな病変の出現は認めず。</p> <p>中止43日後 利尿剤は内服へ変更。</p> <p>中止48日後 AST、ALT値改善、また肺膿瘍も改善し、本人の希望もあり、退院。抗真菌剤の投与中止。</p> <p>中止51日後 意識レベルが悪化。</p> <p>中止53日後 反応性が低下し、緊急搬送後。肝不全をメインとした全身状態の悪化を認め、緊急入院。 集学的加療（開始液、肝不全用アミノ酸製剤、ドパミン塩酸塩、フロセミド）開始。 意識：II-10/JCS、アンモニア：154μg/dL、ECG（安静時）：正常洞調律。 胸腹部CT：肝の萎縮及び大量腹水の所見、左肺野に空洞病変（大きな肺炎像なし）</p> <p>中止55日後 全身状態は急速に悪化し、19:00死亡。死因は肝不全。剖検は未実施。</p>

臨床検査値

	開始 102日前	投与 開始日	投与 16日目	投与 29日目	投与 43日目 (中止日)	中止 7日後	中止 16日後	中止 31日後	中止 46日後	中止 53日後
AST (IU/L)	79	46	25	44	1,312	113	26	39	39	103
ALT (IU/L)	102	57	19	44	1,082	499	64	36	36	80
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	0.8	0.8	1.1	3.2	4.0	4.1	3.5	4.1	6.2
直接ビリルビン (mg/dL)	0.4	-	-	-	-	2.6	3.0	2.7	2.9	-
γ-GTP (IU/L)	23	20	19	43	59	55	30	18	13	-
ALP (IU/L)	496	622	363	456	764	685	458	423	534	382
LDH (IU/L)	191	192	176	195	540	236	254	203	314	373
アルブミン (g/dL)	3.5	3.4	3.2	3.0	3.0	2.8	2.2	2.9	2.3	-
尿素窒素 (mg/dL)	15	-	-	-	-	32	40	28	30	56.2
血中クレアチニン (mg/dL)	0.63	0.67	0.62	0.62	0.65	0.61	0.61	0.64	-	1.25
アンモニア (μg/dL)	-	36	-	-	-	22	20	31	44	154
CRP (mg/dL)	<=0.1	<=0.1	<=0.1	0.51	0.35	0.12	5.66	0.51	0.13	0.21
白血球数 (/mm ³)	3,430	3,210	3,260	5,350	6,320	11,600	25,190	8,870	11,610	13,960
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	6.5	6.3	5.4	8.0	5.8	7.3	5.5	4.7	9.7	5.9
PT (%)	80	-	-	-	-	39	46	50	49	26.9
INR	1.15	-	-	-	-	2.04	1.77	1.64	1.68	2.25
HCV RNA (Log IU/mL)	-	4.5	検出せず	検出せず	-	-	検出せず	-	-	-

併用薬：ウルソデオキシコール酸、グリメピリド、シタグリプチンリン酸塩水和物、メトホルミン塩酸塩、シメチジン、スピロノラクトン、ロラタジン、テプレノン

*：RFA=ラジオ波焼灼療法

副作用症例概要：肝機能異常*、腹水、浮腫、呼吸不全（*：非重篤）

患者		1日投与量 ダクルインザ錠 + スンベプラカプセル 投与期間	経過及び処置
性・年齢	使用理由 (合併症)		
女・80代	C型代償性肝硬変（高血圧症、喘息、橋本病）	60mg 200mg 90日間	<p>副作用：肝機能異常*、腹水、浮腫、呼吸不全</p> <p>既往歴：上腕骨骨折</p> <p>投与開始日 ダクルインザ錠60mg 1日1回及びスンベプラカプセル100mg 1日2回の2剤併用療法開始。</p> <p>投与36日目 アレルギー性肝障害が発現。</p> <p>投与43日目 AST：81、ALT：65、EOS：8.5と軽快傾向。</p> <p>投与51日目頃 両下肢浮腫が発現。</p> <p>投与71日目 全身浮腫となり、フロセミド錠1錠、スピロラクトン錠0.5錠内服開始。</p> <p>投与83日目 腹水高度貯留、胸水軽度貯留、呼吸障害で入院。酸素2L/分、フロセミド錠の内服を中止してフロセミド注2AP施行。</p> <p>投与84日目 ALB：2.6、尿量4,540mL/日。フロセミド注を中止してフロセミド内服再開。スピロラクトン錠内服中止し、トルバプタン錠1錠内服開始。</p> <p>投与85日目 尿量減少（840ml/日）。橋本病のため、レボチロキシナトリウム水和物50μg\times0.25錠開始。</p> <p>投与86日目 尿量420mL/日。</p> <p>投与87日目 ALB：2.4。人血清アルブミン50mLを5日間点滴。酸素：6L/分、PaO₂：60.3。</p> <p>投与89日目 酸素マスク8L/分、軽度胸水貯留、無気肺。フロセミド錠の内服を中止し、フロセミド注(40mg/24h)開始。スピロラクトン1錠内服開始。</p> <p>投与90日目 (投与中止日) ダクルインザ錠及びスンベプラカプセルの内服中止（計12週6日間投与）。腹水穿刺にて3,850mL排出。尿量3,250ml/日。PaO₂：58.5。酸素8L（リザーバーマスク）。</p> <p>中止3日後 一時SpO₂：91。酸素10L/分（リザーバーマスク）。</p> <p>中止4日後 酸素8L/分。</p> <p>中止6日後 フロセミド注（30mg/24h）開始。</p> <p>中止7日後 フロセミド注を中止し、フロセミド錠40mg、トルバプタン7.5mg再開。酸素5L/分。</p> <p>中止8日後 酸素3L/分。</p> <p>中止9日後 トルバプタン中止。フロセミド錠を20mgに減量、スピロラクトン中止。酸素3L/分。</p> <p>中止17日後 腹水は軽快。</p> <p>中止21日後 酸素吸入中止。浮腫は軽快。呼吸不全及びアレルギー性肝障害は回復。ダクルインザ錠、スンベプラカプセルの再投与なし。</p>

臨床検査値

	投与開始28日前	投与36日目	投与83日目	投与90日目 (投与中止日)	中止20日後
AST (IU/L)	54	125	68	33	28
ALT (IU/L)	40	82	49	23	15
総ビリルビン (mg/dL)	1.4	2.0	3.1	1.8	1.3
γ -GTP (IU/L)	31	42	19	12	14
ALP (IU/L)	526	559	407	202	275
LDH (IU/L)	340	392	597	348	301
アルブミン (g/dL)	3.8	3.4	3.4	2.7	2.7
白血球数 (/mm ³)	4,300	4,400	6,200	3,800	2,300
好酸球 (%)	-	14.0	2.8	12.0	4.8
血小板数 ($\times 10^4$ /mm ³)	10.9	10.4	9.5	6.5	7.1
PT (%)	90.4	80.7	71.7	64.9	-
INR	1.06	1.11	1.18	1.24	-

併用薬：カンデサルタンシレキセチル、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ニフェジピン、プロチゾラム、エチゾラム、イソロイシン・ロイシン・バリン、モンテルカストナトリウム、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)
にも掲載されています。あわせてご利用ください。