

「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 スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂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、2～6ページをご参照ください。）

◆ 「使用上の注意」の改訂

- ・ **慎重投与**：「B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者」を追記
- ・ **重要な基本的注意**：「C型肝炎治療中のB型肝炎ウイルス再活性化」に関する注意を追記

薬生安通知

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.250」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 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）

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 慎重投与 B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化のおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意 (4)B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、<u>C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</u></p>	<p>項目なし ←新設</p> <p>1. 重要な基本的注意 ←追記</p>

【改訂理由】

B型肝炎ウイルス（HBV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）の共感染患者において、ダクルインザ錠及びスンベプラカプセルによる治療中にHBVが再活性化した症例が報告されており、中には死亡に至った症例も報告されています。HBV感染の患者（HBs抗原陽性）ではHBVの再活性化を認めた症例が集積されており、既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてもHBVの再活性化が起こる可能性が否定できないため、「慎重投与」の項の新設、及び「重要な基本的注意」の項への追記を行い、注意喚起することといたしました。

スンベプラカプセル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）

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 慎重投与 <u>(2)B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化のおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</u></p> <p>2. 重要な基本的注意 <u>(3)B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</u></p>	<p>1. 慎重投与 ←追記</p> <p>2. 重要な基本的注意 ←追記</p>

【改訂理由】

B型肝炎ウイルス（HBV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）の共感染患者において、ダクルインザ錠及びスンベプラカプセルによる治療中にHBVが再活性化した症例が報告されており、中には死亡に至った症例も報告されています。HBV感染の患者（HBs抗原陽性）ではHBVの再活性化を認めた症例が集積されており、既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてもHBVの再活性化が起こる可能性が否定できないため、「慎重投与」の項及び「重要な基本的注意」の項へ追記し、注意喚起することといたしました。

症例概要 1

患者		1日投与量 投与期間 ダクルインザ錠 ＋ スンベプラカプセル	経過及び処置	
性・年齢	使用理由 (合併症)			
女 50代	慢性C型肝炎 (慢性B型肝炎、 高血圧、変形 性脊椎症、囊 下白内障)	60mg 200mg 66日間 ↓ 中止	副作用：B型肝炎再燃、肝機能異常、肝不全	
			前治療歴：なし	
			既往歴：なし	
			投与開始前 (日付不明)	B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスのダブルキャリアーの患者。 HBs抗原：陽性、HBe抗原：陰性、HBe抗体：陽性のseroconversion後で腹部エコーでは、F2-F3の中等度以上の肝線維化の進行が疑われた。
			投与開始日	肝炎の進行についてはC型肝炎の比重が重いと考えC型慢性肝炎に対してダクルインザ錠（60mg×1回/日）及びスンベプラカプセル（100mg×2回/日）の2剤併用療法開始。
			投与43日目	軽度の肝機能障害を発現。 AST：46 IU/L、ALT：65 IU/L、T-Bil：1.3 mg/dL
			投与57日目	肝機能増悪あり。ウルソデオキシコール酸経口投与（600mg/日）及びグリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（80mL/日）開始。 AST：296 IU/L、ALT：389 IU/L、γ-GTP：48 IU/L
			投与61日目	AST値及びALT値は若干改善が見られたが、PTの延長が出現。 AST：236 IU/L、ALT：331 IU/L、T-Bil：2.4 mg/dL、LDH：258 IU/L、γ-GTP：79 IU/L、PT：67%
			投与66日目頃 (投与中止日)	ダクルインザ錠及びスンベプラカプセル投与中止。
			中止1日後	肝障害増悪及びPT延長著明。高度救命救急センターへ搬送。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによるステロイドパルス療法（1000mg/日）、ピペラシリンナトリウム点滴静注投与（2g/日）、新鮮凍結血漿投与（4単位/日）、エンテカビル経口投与、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ投与（1500単位）開始。以降、新鮮凍結血漿は4～6単位を適宜投与。 HBc抗体：陽性、HBe抗体：陽性、HBe抗原：陰性、HBs抗体：陰性、HBs抗原：陽性
			中止3日後	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ投与終了。
			中止4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を500mg/日に減量。
			中止6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を250mg/日に減量。
			中止7日後	肝酵素低下、ビリルビン低下を認め、経過良好。 AST：175 IU/L、ALT：519 IU/L、T-Bil：9.43 mg/dL、D-Bil：5.83 mg/dL
中止9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を125mg/日に減量。			
中止12日後	ステロイドを注射剤から経口剤に変更。プレドニゾロン経口投与（40mg/日）開始。ビリルビン再上昇傾向のため、グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（100mL）。			
中止15日後	ウルソデオキシコール酸経口投与（300mg/日）開始。グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（80mL）。			
中止16日後	グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（60mL）。			

		中止18日後	MRI施行。腹水あり。肝壊死を示唆する明らかな異常所見なし。胸水あり。その他、腹部領域に特記すべき異常所見なし。グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与開始（40mL/日）。
		中止19日後	プレドニゾロンを20mg/日に減量。ピペラシリンナトリウム投与終了。
		中止22日後	プレドニゾロンを10mg/日に減量。
		中止25日後	腹痛認め、腹水穿刺施行。腸管穿孔の危険性も考慮するも、レントゲン撮像では明らかなfree airは認めず。
		中止26日後	プレドニゾロンを5mg/日に減量。全身状態が比較的安定したため一般病棟（消化器内科）に転科。
		中止27日後	朝方より37℃台の発熱、頻脈（120回/分）、血圧低下（60/32 mmHg）となり、ショック状態となる。血液検査では炎症反応の上昇、肝不全の増悪、DIC傾向を認めた。感染を契機に敗血症性ショックの併発と考えられ、救命センターへ転科。ピペラシリン水和物（9.0 mg/日）、ノルアドレナリン、ドパミン投与開始。腹部の疼痛を強く訴え、鎮静としてミダゾラム（2 mg/時間）投与開始。グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与終了。
		中止34日後	疼痛は軽減するも徐々に意識レベル低下。無尿の状態もあり、ミダゾラムの投与中止。ミダゾラム中止後、意識回復なく経過し、血液検査でも凝固・線溶系の値が増悪。
		中止36日後	21時頃より徐々に血圧低下し、徐脈傾向となる。22時46分に心肺停止となり、死亡。 死因：HBV再活性化、肝不全 直接死因は敗血症性ショックによる多臓器不全 剖検結果はLiver：Sub massive necrosis、Ascending colon：Erosion

臨床検査値

検査項目	投与開始 7日前	投与 15日目	投与 43日目	投与 57日目	投与 61日目	中止 1日後	中止 11日後	中止 18日後	中止 25日後	中止 27日後	中止 30日後
AST (IU/L)	37	16	46	296	236	2311	123	54	46	75	457
ALT (IU/L)	37	10	65	389	331	1950	352	152	72	58	487
LDH (IU/L)	228	196	214	—	258	696	293	270	297	278	640
ALP (IU/L)	236	236	251	—	337	391	330	406	491	362	400
γ-GTP (IU/L)	39	28	22	48	79	75	81	81	74	49	63
T-Bil (mg/dL)	—	1.1	1.3	—	2.4	11.81	15.52	20.77	22.03	18.46	24.54
D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	9.09	11.19	15.73	16.30	14.30	18.25
TP (g/dL)	—	—	—	—	—	5.91	5.18	—	5.05	4.08	4.02
ALB (g/dL)	—	—	—	—	—	3.21	2.77	—	2.69	2.46	2.35
PLT (×10 ⁴ cells/mm ³)	17.6	24.5	24.0	19.7	—	14.7	—	—	6.2	5.6	3.8
INR	—	—	—	—	—	3.23	1.76	1.87	1.75	2.50	3.38
PT活性 (%)	—	—	—	—	67	16	36	33	36	23	15
HBV DNA (log copies/mL)	3.9	—	—	—	—	7.4	—	3.7	3.4	—	—
HCV RNA (log IU/mL)	4.9	—	未検出	—	—	未検出	—	未検出	未検出	—	—

併用薬：オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、プロムフェナクナトリウム水和物、カッコントウ、エトドラク

症例概要 2

患者		1日投与量 投与期間 ダクルインザ錠 ＋ スンペプラカプセル	経過及び処置	
性・年齢	使用理由 (合併症)			
男 60代	C型肝炎 (B型肝炎)	60mg 200mg 43日間 ↓ 中止	副作用：B型肝炎再燃 投与開始前 (日付不明) 非活動性HBVキャリア HBs抗原：陽性、HBe抗原：陰性、HBe抗体：陽性、HBc抗体：陽性、HBcr抗原：3.1 log U/mL、HBV DNA：2.5 log copies/mL、HCV RNA：4.2 log IU/mL、AST：91 IU/L、ALT：94 IU/L、 γ -GTP：72 IU/L、T-Bil：0.8 mg/dL 投与開始日 C型肝炎に対してダクルインザ錠（60mg×1回/日）及びスンペプラカプセル（100mg×2回/日）の2剤併用療法開始。 投与15日目 ALTは正常値、HCV RNAは検出限界未満まで低下。 日付不明 その後、ALTは徐々に増加。 投与43日目 (投与中止日) HBV DNA：7.0 log copies/mL、AST：164 IU/L、ALT：237 IU/L、 γ -GTP：60 IU/L、T-Bil：1.5 mg/dL。自覚症状の訴えはなかった。超音波検査で胆管閉塞は明白ではなかった。ダクルインザ錠及びスンペプラカプセル投与中止。 肝生検で肝区域3の壊死を認めない複数の門脈領域でのリンパ球浸潤及び線維化拡大を伴う慢性肝炎が示され、組織学的所見はHBV再活性化による肝炎再燃と一致。 中止7日後 エンテカビル（0.5mg/日）の投与を開始。 日付不明 HBV DNA減少後にALT値が改善。 中止12週後 HCV RNAは検出限界未満を維持。	

臨床検査値

	投与開始前	投与15日目	投与43日目 (投与中止日)	中止12週後
AST (IU/L)	91	－	164	－
ALT (IU/L)	94	正常値	237	－
γ -GTP (IU/L)	72	－	60	－
T-Bil (mg/dL)	0.8	－	1.5	－
HBcrAg (log U/mL)	3.1	－	－	－
HBV DNA (log copies/mL)	2.5	－	7.0	－
HCV RNA (log IU/mL)	4.2	検出限界未満	－	検出限界未満

併用薬：なし

医薬品添付文書改訂情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にも掲載されています。あわせてご利用ください。

製造販売元

アistolマイヤーズ スクイブ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

製品に関するお問い合わせ先
メディカル情報部 TEL.0120-093-507

DKSV/16-05/0547/18-04