

2015年7月

医療関係者の皆様

ブリストル・マイヤーズ株式会社
安全管理責任者
香本 晃良

ダクルインザ錠60mg及びスンベプラカプセル100mg
「市販直後調査報告」の訂正について

謹啓 時下、ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、ダクルインザ錠60mg及びスンベプラカプセル100mg について、2014年9月3日の販売開始から2015年3月2日の市販直後調査期間中に収集された副作用をとりまとめた報告の情報提供をご案内さしあげたところですが、市販直後調査報告（17～18 頁）に記載した副作用症例概要②の臨床検査値に誤りがございましたので訂正させていただきます。

正しい臨床検査値に関しましては、次頁以降の修正該当箇所をご参照いただきますようお願い申し上げます。

重要な市販直後調査報告にもかかわらず、誤った「副作用症例概要」をご案内し、誠に申し訳ございません。ここに謹んでお詫び申し上げます。

今後ともご指導、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



2015年7月

**ダクルインザ錠60mg及びスンベプラカプセル100mg
市販直後調査報告（2015年5月作成） 副作用症例概要の臨床検査値
修正該当箇所のご報告**

| | 修正箇所 | 誤 | 正 |
|--------------|---|---------|---------|
| 修正① 17ページ | 経過及び処置の文中及び臨床検査値表内 投与43日目：ALP（IU/L）の数値変更 | 753IU/L | 764IU/L |
| 修正② 18ページ | 臨床検査値表内 投与29日目：総ビリルビン（mg/dL）の数値変更 | 11 | 1.1 |

※修正②につきましてはグラフも修正しております。

<修正版>副作用症例概要②：薬剤性肝障害、肝不全（死亡例）

訂正箇所：グレー部

| 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 |
|----------|--------------|--|--|
| 男 70代 | 肝硬変 (糖尿病) | 60mg 200mg 43日間 | <p>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</p> <p>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ソンを投与していた。</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（メチルプレドニゾロ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 プレドニゾロン内服投与30mg/日開始。肝機能は徐々に改善。</p> <p>中止12日後 プレドニゾロン内服投与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、プレドニゾロン減量（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 プレドニゾロン投与終了。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> |

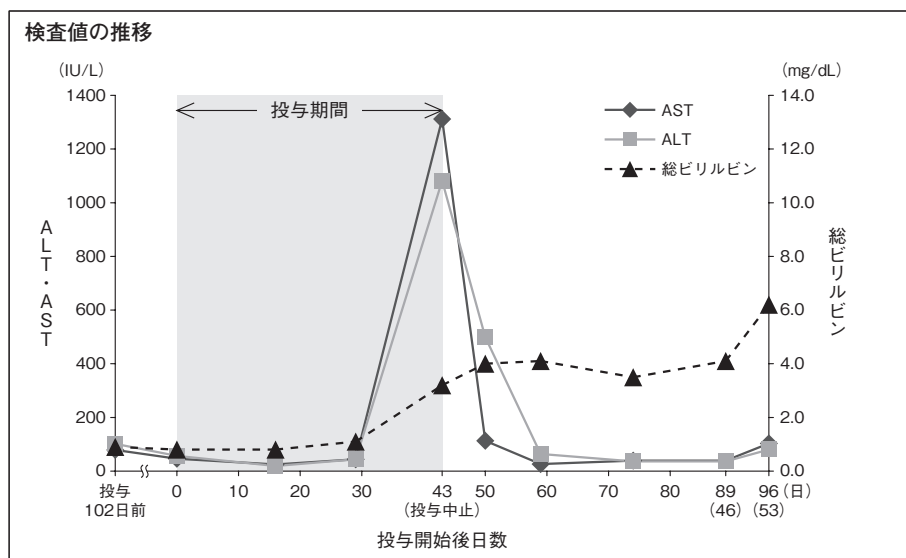
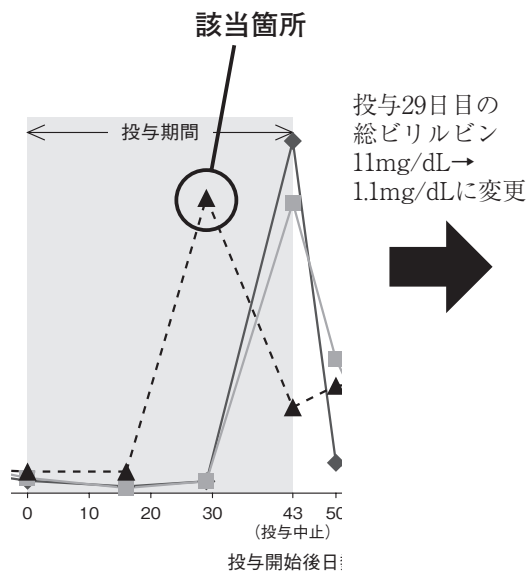
| 患者 | | 1日投与量 ダクルインザ錠 + スンペプラカプセル 投与期間 | 経過及び処置 | |
|------|---------------|--|--------|---|
| 性・年齢 | 使用理由 (合併症) | | | |
| | | | 中止43日後 | 利尿剤は内服へ変更。 |
| | | | 中止48日後 | AST、ALT値改善、また肺膿瘍も改善し、本人の希望もあり、退院。抗真菌剤の投与中止。 |
| | | | 中止51日後 | 意識レベルが悪化。 |
| | | | 中止53日後 | 反応性が低下し、緊急搬送後。肝不全をメインとした全身状態の悪化を認め、緊急入院。 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：154 μ g/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） |
| | | | 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。 |

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 (μ g/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 ($\times 10^4$ /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、スピロラクトン、ロラタジン、テブレノン

*：RFA=ラジオ波焼灼療法



※修正前より抜粋