

使用上の注意改訂のお知らせ

2016年7月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品

ヴィキラックス® 配合錠

(オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤)

abbvie

製造販売元 **アツヴィ合同会社**

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しました。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに、日数を要する場合がございますので、ご了承下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】（該当部のみ抜粋）

改訂後（ <u>下線部</u> ：変更点）	改訂前
<p>■使用上の注意 2. 重要な基本的注意 (1) (略) (2) 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HBe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>(3) 本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN等)を行うこと。特に、腎機能が低下している患者、Ca拮抗剤を併用している患者では、急激に腎機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</u> 4. 副作用 (略) (1) 重大な副作用 1) (略) 2) 肝機能障害、肝不全：ALT (GPT) ※ (0.3%)、ビリルビン※※ (0.3%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候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。 <small>※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超</small> <u>3) 急性腎不全 (頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</u></p>	<p>■使用上の注意 2. 重要な基本的注意 (1) (略) (2) 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HBe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。 4. 副作用 (略) (1) 重大な副作用 1) (略) 2) 肝機能障害、肝不全：ALT (GPT) ※ (0.3%)、ビリルビン※※ (0.3%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候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。 <small>※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超</small></p>

【改訂理由】厚生労働省 医薬・生活衛生局 安全対策課長通知による改訂

市販後自発報告において、特に腎機能の低下している患者や Ca 拮抗剤を併用している患者で急性腎不全等の重篤な腎機能障害が認められています。これらの患者においては定期的に腎機能検査を実施し、腎機能障害の発現に十分ご注意ください。

1. 本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN 等）を行い、腎機能の低下の有無を確認してください。
2. 腎機能が低下している患者、Ca 拮抗剤を併用している患者では、急激に腎機能が悪化することがあるので、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ってください。

次ページに症例概要をお示ししますので、ご参照ください。

症例概要：腎障害、低血圧、多臓器不全

患者		1 日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
男・ 70代	C型肝炎 (高血圧、 糖尿病、糖 尿病性腎 症、クリオ グロブリン 血症、ネフ ローゼ症候 群、膜性増 殖性糸球体 腎炎、高カ リウム血症)	2錠 (6日)	腎障害、低血圧、多臓器不全	
			投与開始 17 年前	高血圧、糖尿病の治療開始。HCV 陽性が判明。肝庇護剤投与。
			投与開始 9 年前	右半結腸切除術施行。肝生検にて慢性 C 型肝炎、F2、A2 の病理診断結果。高血圧、糖尿病、C 型慢性肝炎の治療が継続され、コントロール良好であった。
			投与開始 4 ヶ月前	下腿浮腫発現。尿潜血 (-)、尿たんぱく 4+、アルブミン 2.8 よりネフローゼ症候群疑い。
			投与開始 2 ヶ月前	腎臓内科に入院。腎生検にて糖尿病性腎症、クリオグロブリン血管炎による膜性増殖性糸球体腎炎の所見があり、ネフローゼ症候群と診断された。プレドニン 30mg にて治療開始され、補体値改善、尿蛋白減少が認められたためプレドニン 25mg に減量し退院。高血圧の治療には CCB、ARB、αβ ブロッカーを要しコントロール不良であった。
			投与開始 14 日前	HCV 治療のため処方医外来受診。Plt 14.3 万、PT 121.1%。血液検査結果、臨床症状からは F2 もしくは F3 と判断された。
			投与開始 1 日前	肝生検のため入院 (結果は未入手)。BP 136/77、下腿浮腫あり。腹部超音波所見：線維化の強い所見あり。
			投与開始日	本剤投与開始。ニフェジピンを含む併用薬は用量変更せず継続投与。ポリスチレンスルホン酸カルシウムを追加処方。
			投与 2 日目	BP 94/48-107/59。
			投与 3 日目	下腿浮腫の変化なし。BP 93/52-108/53。
			投与 4 日目	BP 82/46-90/50。2 回転倒。頭部 CT にて異常なし。経口摂取不良。
			投与 5 日目	BP 82/51-94/55。
			投与 6 日目 (投与中止日)	BP 66/32、TP 4.3、Alb 2.2、AST 23、ALT 43、T-Bil 1.04、D-Bil 0.66、BUN 108.8、Cr 5.01、eGFR 9.5、PT 114.9%。急性腎不全発現、透析治療のため転院。転院時 BP 80 未満であったためドパミン塩酸塩投与開始し、BP 90 程度に上昇。TP 4.4、Alb 2.0、UA 9.0、尿蛋白/クレアチニン比 0.5 低下 (もともと 4.0 程度) より、腎血流が著明に落ちている状態が示唆された。本剤を含む内服薬をすべて中止。プレドニゾン 60mg 投与、輸液による外液負荷を行ったが、尿量は 280ml とほぼ無尿の状態であった。
中止 1 日後	CHDF (持続血液透析濾過療法) 開始。			
中止 2 日後	CHDF 施行したが反応は乏しく、血圧は徐々に低下。ドパミン塩酸塩に加えノルアドレナリン投与したが血圧維持困難となり CHDF 中止。呼吸状態悪化し気管内挿管の上、人工呼吸器管理。メチルプレドニゾン 250mg によるパルス療法も行ったが状態改善せず。			
中止 3 日後	21:43、本剤とカルシウム拮抗薬の薬物間相互作用が原因と考えられる治療抵抗性低血圧および著明な腎機能低下を伴う薬剤性腎障害による多臓器不全で死亡。剖検実施せず。肝、腎の病理検査施行 (結果未入手)。			
併用薬：ニフェジピン、アジルサルタン、カルベジロール、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合剤、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、フェブキソスタット、プレドニゾン、ファモチジン、アログリブチン安息香酸塩、ミグリトール、レパグリニド、インスリン デテムル (遺伝子組換え)				

臨床検査値

	投与開始14日前	投与6日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後
白血球数	9200	7800	5380	5560	6550
赤血球数	357	318	343	340	295
ヘモグロビン(g/dL)	11.6	10.4	11.2	11.0	9.6
ヘマトクリット(%)	32.6	29.0	33.1	32.1	28.1
血小板数	14.3	16.9	19.0	16.1	14.5
尿素窒素(血清)(mg/dL)	36.5	108.8	119	96	55
血清クレアチニン(mg/dL)	1.23	5.01	5.17	3.83	2.16
eGFR	44.1	9.5	9.18	12.74	23.84
尿酸(血清)(mg/dL)	-	9.0	8.8	5.7	2.0
ナトリウム(mEq/L)	140	135	135	137	137
クロール(mEq/L)	106	99	99	101	102
カリウム(mEq/L)	6.0	6.3	6.6	5.5	4.5
総蛋白(血清)(g/dL)	5.0	4.3	4.4	4.6	4.4
アルブミン(血清)(g/dL)	2.4	2.2	2.0	1.9	1.7
AST(U/L)	40	23	21	15	16
ALT(U/L)	63	43	46	38	29
総ビリルビン(mg/dL)	0.53	1.04	0.8	0.8	0.6
直接ビリルビン(mg/dL)	0.11	0.66	-	-	-
C-反応性蛋白(mg/dL)	-	0.07	1.40	5.00	3.23
血糖(ブドウ糖)(mg/dL)	206	-	158	187	199
HbA1c (%)	6.7	-	-	-	-
プロトロンビン時間 (%)	121.1	114.9	-	-	-
尿比重	-	1.017	1.013	1.017	1.021
pH	-	5.0	5.0	5.0	5.0
尿蛋白		(2+)	(1+)	(1+)	(2+)
尿潜血(ヘモグロビン)		(-)			
尿潜血(赤血球)		(-)			

本製品の最新添付文書情報は PMDA 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>
 からご覧下さい。

abbvie
 製造販売元 アッヴィ合同会社
 東京都港区三田 3-5-27