

ハーボニー錠を使用される先生方へ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

薬価基準収載

## ハーボニー<sup>®</sup>配合錠

(レジパスビル/ソホスブビル配合錠)

### 「市販直後調査」第2回中間報告

収集期間：2015年9月1日～10月31日

謹啓

先生方におかれましては益々ご清栄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お礼申し上げます。

さて、弊社の新医薬品である「ハーボニー配合錠」は、2015年9月1日に販売を開始し、6ヵ月間（2015年9月1日～2016年2月29日）を対象に「市販直後調査」を実施しております。この度、本剤の販売開始から2ヵ月間（2015年9月1日～2015年10月31日）の副作用の収集状況を取りまとめましたのでご報告いたします。

なお、市販直後調査期間中は引き続き、特に慎重にご使用いただくと共に、下記のように定義されております重篤な副作用等をご経験された場合には、弊社に速やかにご提供くださいますようお願いいたします。

#### 「重篤な副作用」の定義

当該医薬品によるものと疑われる下記の副作用症例

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのある症例
- (4) 障害につながるおそれのある症例
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例  
( (3) 及び (4) に掲げる事項を除く。 )
- (6) (1) から (5) までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮でございますが、何卒ご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

**【市販直後調査期間】**

2015年9月1日～2016年2月29日

(販売開始後6ヵ月間)

**【推定患者数】**

販売開始から2ヵ月間(2015年9月1日～2015年10月31日)に本剤が処方された推定使用患者数は、約4100人となりました(本邦での納入数量に基づき算出)。

**【調査期間中の副作用に関する情報】**

販売開始から2ヵ月間(2015年9月1日～2015年10月31日)に47例90件の副作用報告を入手いたしました(誤飲等の特殊状況報告は集計から除いております)。本報告書に記載の47例の報告は全て先生方から自発的に報告されたものであり、先生方又は弊社により本剤との関連性が否定できないと考えられました。

全47例のうち、重篤な副作用は17例30件でした。内訳は次のとおりです。蜂巣炎及び腎機能障害(各2件)、菌血症(菌血症及びクレブシエラ性菌血症が各1件)、期外収縮(期外収縮及び心室性期外収縮が各1件)、血圧上昇、動悸、歩行障害、播種性血管内凝固、低ナトリウム血症、血中カリウム減少、突発性難聴、血中カリウム増加、好中球数減少、肝性脳症、アシドーシス、腸炎、急性肝不全、低血糖、薬疹、低血圧、そう痒症、浮腫、眼瞼浮腫、食道静脈瘤出血、便秘、糸球体濾過率減少(各1件)。

これら17例にみられた重篤な副作用につきまして、表1に示します。

表1. 重篤な副作用を発現した症例概要(2015年9月1日～2015年10月31日)

重篤な副作用	症例概要
腎機能障害 (2例2件)	1例目は、第1回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
	2例目は、本剤投与開始2日後に血友病が悪化し、腎機能障害が認められた症例です。本剤投与開始4日目に敗血症になりかけ、感染症が疑われました。本剤投与を中止し、その後、菌血症及び腎機能障害は回復しました。事象発現から1ヵ月後に本剤の投与を再開しましたが、その後再発はありません。
蜂巣炎 (2例2件)	1例目は、本剤投与開始日、服用から20～30分後に重度の心窩部痛及び嘔吐を発現しましたが、発現事象は非重篤であり、2～3時間後に回復した症例です。本剤投与開始15日目に、38℃以上の発熱が認められました。発熱はアセトアミノフェンによる治療後も持続し、右大腿部の蜂巣炎によるものと考えられました。報告時点で発熱は治まっていますが、蜂巣炎の転帰は不明です。
	2例目は、本剤投与開始後、非重篤な発熱を伴う蜂巣炎を右前腕に発現した症例です(以降、日付不明)。抗生剤投与により、翌日には解熱し、2週間後に蜂巣炎は回復しました。本剤の投与は継続中です。
菌血症	
菌血症 (1例1件)	本症例は、上記腎機能障害発現症例の2例目として記載済みです。
クレブシエラ性菌血症 (1例1件)	本症例は、本剤投与開始20日目に発熱し、歩行困難になり緊急入院し、播種性血管内凝固と診断された症例です。血中にクレブシエラ属細菌が認められ、尿路感染症が疑われました。患者は肝癌及び肝硬変の既往があります。本剤の投与は中止され、播種性血管内凝固は軽快しましたが、クレブシエラ性菌血症の転帰は未回復、歩行困難の転帰は不明です。

重篤な副作用	症例概要
期外収縮	
期外収縮 (1例1件)	本症例は、本剤投与開始8日目に非重篤な食欲不振及び倦怠感を発現しました。その1週間後(本剤投与開始15日目)に、既往のあった期外収縮が多発し、本剤の投与は中止されました。24時間のモニタリングを行ったところ、4%の期外収縮が認められ、心電図では不整脈は検出されませんでした。全ての事象(期外収縮、食欲不振及び倦怠感)が回復したため、担当医は本剤の投与再開を打診しましたが、患者が希望しなかったため投与は中止されました。
心室性期外収縮 (1例1件)	本症例は、本剤投与開始8日目に血圧上昇、動悸及び心室性期外収縮を発現しました。本剤の投与は中止され、入院しました。その後、全ての事象(血圧上昇、動悸及び心室性期外収縮)が回復しました。これ以上の情報は得られていません。
血圧上昇 (1例1件)	本症例は、上記心室性期外収縮発現症例として記載済みです。
動悸 (1例1件)	本症例は、上記心室性期外収縮発現症例として記載済みです。
歩行障害 (1例1件)	本症例は、上記クレブシエラ性菌血症発現症例として記載済みです。
播種性血管内凝固 (1例1件)	本症例は、上記クレブシエラ性菌血症発現症例として記載済みです。
低ナトリウム血症 (1例1件)	本症例は、第1回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
血中カリウム減少 (1例1件)	本症例は、本剤の投与開始1ヵ月以内に血中カリウム減少及び左耳の難聴を発現し、めまいがして、まっすぐ歩けないという非重篤な事象も発現しました。患者は入院し、点滴治療を受ける予定でしたが処置は不明です。他の被疑薬としてカナマイシンが挙げられ、プレドニゾンが併用されています。報告時点では血中カリウム減少及び突発性難聴の転帰は未回復です。これ以上の情報は得られていません。
突発性難聴 (1例1件)	本症例は、上記血中カリウム減少発現症例として記載済みです。
血中カリウム増加 (1例1件)	本症例は、本剤の投与開始1ヵ月以内に血中カリウム値が5.3 mEq/Lから6.0 mEq/Lに上昇した症例です。担当医は本剤を隔日投与に減量しポリスチレンスルホン酸カルシウムを処方しました。本事象の転帰は不明です。
好中球数減少 (1例1件)	本症例は、肝硬変の患者で、本剤投与開始2週間後に好中球数減少を発現しました。本剤投与開始9ヵ月前の白血球数(WBC)は4500/μL、好中球は51%でしたが、投与開始1ヵ月前にWBCは2200/μLとなり、投与開始2週間後にはWBCは1900/μL、好中球数は228/μL(12%)となりました。これ以上の情報は得られていません。
肝性脳症 (1例1件)	本症例は、肝硬変の患者で、本剤投与開始9日目に肝性脳症の症状が認められたため入院しました。アンモニア値は91 μg/dLでした。本剤の投与は中止されました。報告時点での転帰は未回復です。

重篤な副作用	症例概要
アシドーシス (1例1件)	本症例は、本剤投与開始17日目に41℃の発熱が認められ入院し、急性腸炎と診断されました。血圧は122/61 mmHg、脈拍は88/分でした。検査の結果、腹水増加及び肝硬変が認められ、結腸に浮腫状の肥厚も認められました。その後2日間にアシドーシス、低血糖（血糖値8 mg/dL）、急性肝不全と診断されました。ビリルビンはベースライン値1.7 mg/dLから3.9 mg/dLに、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）はベースライン値21 IU/Lから1078 IU/Lに、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）はベースライン値36 IU/Lから4513 IU/Lに上昇しました。血漿交換が施行されましたが、転帰は不明です。また、本剤に対する処置も不明です。
腸炎 (1例1件)	本症例は、上記アシドーシス発現症例として記載済みです。
急性肝不全 (1例1件)	本症例は、上記アシドーシス発現症例として記載済みです。
低血糖 (1例1件)	本症例は、上記アシドーシス発現症例として記載済みです。
薬疹 (1例1件)	本症例は、剤投与開始後（日付不明）、眼瞼腫脹、浮腫、そう痒及び低血圧を発現し入院しました。本剤の投与は中止され、点滴治療を受けました。本事象の転帰は不明です。
低血圧 (1例1件)	本症例は、上記薬疹発現症例として記載済みです。
そう痒症 (1例1件)	本症例は、上記薬疹発現症例として記載済みです。
浮腫 (1例1件)	本症例は、上記薬疹発現症例として記載済みです。
眼瞼浮腫 (1例1件)	本症例は、上記薬疹発現症例として記載済みです。
食道静脈瘤出血 (1例1件)	本症例は、肝癌及び食道静脈瘤出血の既往があり、本剤投与開始後（日付不明）、食道静脈瘤出血を発現して入院した症例です。本剤の投与は継続されました。これ以上の情報は得られていません。
便秘 (1例1件)	本症例は、本剤投与開始後（日付不明）、重度の便秘のため入院した症例です。本剤は1週間中止されました。報告時点で患者は入院中で、本事象の転帰は軽快です。
糸球体濾過率減少 (1例1件)	本症例は、本剤開始3日目に糸球体濾過率（eGFR）がベースライン時の38 mL/minから28 mL/minに減少した症例です。本剤の投与を中止しましたが、事象は未回復です。eGFR値が低いままであるため、担当医は本剤の再開を諦め中止を決定されました。

表2. ハーボニー市販直後調査期間（2015年9月1日～2015年10月31日）に  
収集された副作用一覧

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
播種性血管内凝固	1	1
<b>心臓障害</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
不整脈	0	1
期外収縮	1	1
動悸	1	2
心室性期外収縮	1	1
<b>耳および迷路障害</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
突発性難聴	1	1
耳鳴	0	1
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
眼瞼浮腫	1	1
<b>胃腸障害</b>	<b>3</b>	<b>23</b>
腹部不快感	0	2
腹部膨満	0	1
上腹部痛	0	2
便秘	1	1
下痢	0	2
腸炎	1	1
変色便	0	1
硬便	0	1
悪心	0	5
食道静脈瘤出血	1	1
口腔粘膜疹	0	1
口内炎	0	2
嘔吐	0	3
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
胸部不快感	0	1
歩行障害	1	2
倦怠感	0	3
浮腫	1	1
発熱	0	4
<b>肝胆道系障害</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
急性肝不全	1	1
高ビリルビン血症	0	1
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
菌血症	1	1
蜂巣炎	2	2
クレブシエラ性菌血症	1	1
<b>臨床検査</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1
血中クレアチニン増加	0	1
血中カリウム減少	1	1
血中カリウム増加	1	1
血圧上昇	1	1
血中尿酸増加	0	1
糸球体濾過率減少	1	1
好中球数減少	1	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
アシドーシス	1	1
食欲減退	0	3
脱水	0	1
低血糖	1	1
低ナトリウム血症	1	1
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
筋痙縮	0	1
<b>神経系障害</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
浮動性めまい	0	3
頭痛	0	2
肝性脳症	1	1
片頭痛	0	1
第7脳神経麻痺	0	1
<b>腎および尿路障害</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
腎機能障害	2	4
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
呼吸異常	0	1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>2</b>	<b>9</b>
脱毛症	0	1
薬疹	1	1
紅斑	0	2
そう痒症	1	4
発疹	0	1
<b>血管障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
低血圧	1	1
<b>総件数</b>	<b>30</b>	<b>90</b>
<b>総例数</b>	<b>17</b>	<b>47</b>

MedDRA/J 18.0の器官別大分類及び基本語で集計しました。

・特殊な状況に関する報告(妊娠、乱用、投薬過誤、誤用、適応外使用、過量投与、有効性の欠如等)は除きました。

・因果関係が否定された重篤な有害事象や特殊な状況に関する報告事象は、重篤な副作用の総件数からは除きましたが、症例として重篤であれば重篤症例の総例数に含めました。