

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3回中間報告

収集期間：2015年9月1日～11月30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3ヵ月間（2015年9月1日～2015年11月30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3ヵ月間(2015年9月1日～2015年11月30日)に本剤が処方された推定患者数は、約9400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3ヵ月間(2015年9月1日～2015年11月30日)に152例308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)。重篤な副作用として腎機能障害を発現した1例は、他症例と重複していることが判明したため、実際には151例307件となります。本報告書に記載の151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151例のうち、重篤な副作用は45例84件、うち3例は死亡症例で、死亡に至った重篤な副作用は急性肝不全、急性腎不全、大動脈解離及び自殺既遂(各1件、急性肝不全及び急性腎不全は同一症例)。死亡症例3例、及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用28例につきまして、表1に示します。2件以上の発現が認められた重篤な副作用の内訳は次のとおりです。腎機能障害(7件)、期外収縮(4件：心室性期外収縮3件及び上室性期外収縮1件)、蜂巣炎、血中カリウム増加、薬疹(各3件)、血圧上昇[2件：血圧上昇及び高血圧(各1件)]、うっ血性心不全、動悸、便秘、胃食道静脈瘤出血、嘔吐、食欲減退、大動脈解離及びショック(各2件)。

表 1. 死亡症例及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用（2015年9月1日～2015年11月30日）

| 死亡症例及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用 | 症例概要  |
|---------------------------|---|
| 死亡に至った重篤な副作用              |   |
| 急性肝不全<br>(1例1件)           | <p>1例目の死亡症例は重篤な副作用としてアシドーシス、腸炎、急性肝不全（致死性）、急性腎不全（致死性）、小脳出血、低血糖症、腸閉塞、細菌性腹膜炎及びショックを発現した <u>70歳台の症例</u>で、アシドーシス発現症例として第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（<u>下線部</u>）。</p> <p>本症例は肝硬変及び腹水の基礎疾患があり、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<u>乏尿、細菌感染を来し、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、急性腎不全は回復しませんでした。その後2週間のうちに腸閉塞が発現し、続いて直径3 cmの小脳出血が発現しました。担当医は腫瘍による出血を疑われました。小脳出血発現の約1週間後（本剤投与開始2ヵ月以内）に急性肝不全及び急性腎不全により死亡しました。</u></p> |
| 自殺既遂<br>(1例1件)            | <p>2例目の死亡症例はアルコール症の既往があり、抑うつ的で気分変動があり、こだわりが強く、変化に対応できず、精神的に疑り深い <u>50歳台の症例</u>で、本剤投与開始6日後に自殺しました。</p> <p>本剤投与開始1週間前より体調が良くありませんでした。本剤投与開始翌日、非重篤な食欲不振及び腹部不快感を発現しました。その3日後には倦怠感も発現したため、患者は本剤投与中止を希望し、ウルソデオキシコール酸の処方を強く要望しました。血液検査では、異常は認められませんでした。受診時には焦燥感や自分の思い通りにならないという感じが見受けられました。翌日、患者は自殺しました。担当医は、「本剤と自殺既遂との因果関係はない」とのご見解を示されています。</p>  |
| 大動脈解離<br>(1例1件)           | <p>3例目は本剤投与開始後76日目に大動脈解離の発現により死亡した <u>70歳台の症例</u>です。これ以上の情報は得られていません。</p>   |

| 死亡症例及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用 | 症例概要  |
|---------------------------|---|
| 2件以上の発現が認められた重篤な副作用       |   |
| 腎機能障害<br>(7例7件)           | <p>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。</p> <p>2例目は蜂巣炎及び敗血症を重篤な副作用として併発した症例で、第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（下線部）。</p> <p><u>本症例は、本剤投与開始当日に発熱及び左下肢腫脹を発現し、レボフロキサシン経口投与が開始されました。本剤投与開始2日後に血友病が悪化し、蜂巣炎（左下肢蜂窩織炎）及び腎機能障害と診断されました。白血球数は32700/<math>\mu</math>L、CRP値は23 mg/dL、血中クレアチニン値は2.86 mg/L、プロトロンビン値は45.6%でした。敗血症との診断にて緊急入院し、腎機能低下もあるため本剤投与を中止しました。レボフロキサシン点滴及びダプトマイシン投与を開始、腎機能障害に対して補液（入院2～3日目に1500 cc/日、入院4～6日目に500 cc/日）が施行され、血中クレアチニン値は0.72 mg/Lに低下しました。敗血症及び蜂巣炎に対してメロペネムが投与され、レボフロキサシンは中止されました。その後、全事象は回復しました（CRP値は0.26 mg/dL）。事象発現から1ヵ月後に本剤投与を再開しましたが、その後再発はありません。</u></p> <p>3例目は第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（下線部）。</p> <p><u>本症例は、本剤投与開始3日後に糸球体濾過率（eGFR）がベースライン時の36 mL/minから28 mL/minに減少した症例です。本剤投与中止後、発現事象は回復しました（eGFRは41 mL/min）。本剤投与再開2日後、eGFRは32 mL/minに低下しました。生理食塩水の静注投与を開始しました。1週間後、eGFRは36 mL/minとなりました。</u></p> <p>4例目は本剤投与開始15日目に非重篤な高尿酸血症を発現し、57日目に腎機能障害と診断された症例です。eGFRはベースライン値の58.2 mL/minから23.4 mL/minへ低下し、血中クレアチニン値はベースライン値の0.7 mg/dLから1.65 mg/dLへ上昇しました。高尿酸血症に対してフェブキソスタットを投与し、事象は回復しました。依然としてeGFRが低く（23.7 mL/min）、血中クレアチニン値も高いため（1.63 mg/dL）、本剤を隔日1錠投与に減量しました。現時点において、腎機能障害の転帰は未回復です。</p> <p>5例目は高血圧を合併しており、本剤投与開始29日目に腎機能障害を発現した症例です。eGFRがベースライン値の50 mL/minから31 mL/minへ低下し、血中カリウム値が5.5 mEq/Lへ上昇しました。2日後、eGFRは27.9 mL/minになりました。本剤は隔日1錠投与に減量しました。報告時点において発現事象は未回復です。</p> <p>6例目は本剤投与開始42日目にクレアチニン値が3.02 mg/dL、カルシウム値が13.6 mg/dLとなった症例です。本剤投与中止後、発現事象は回復し、クレアチニン値は1.14 mg/dL、カルシウム値は7.8 mg/dLとなりました。担当医はアレンドロン酸ナトリウムも被疑薬として報告されましたが、「本剤の再投与は考えていない」とのご見解を示されています。</p> <p>7例目は本剤投与開始15日目にeGFRがベースライン値の62 mL/minから35 mL/minへ低下した症例です。本剤の投与は中止され、中止後8日目に発現事象は回復しました。</p> |
| 期外収縮                      |   |
| 心室性期外収縮<br>(2例3件)         | 1例目は1度房室ブロック及び心室性期外収縮（心室三段脈）を重篤な副作用として併発した症例で、期外収縮症例として第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（下線部）。  |

| 死亡症例及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用 | 症例概要  |
|---------------------------|---|
|                           | <p>本症例は、本剤投与開始 <u>1週間以内</u>に非重篤な食欲不振及び倦怠感を発現しました。<u>本剤投与開始8日目に、心電図で既往のあった心室性期外収縮が認められました。翌週、期外収縮が頻発し、1度房室ブロック及び心室三段脈も認められました。</u>本剤の投与は中止され、<u>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。</u>全ての重篤な事象が回復したため、担当医は本剤の投与再開を打診されましたが、患者が希望しなかったため投与は中止されました。</p> <p>2例目は血圧上昇及び動悸を重篤な副作用として併発した症例で、第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（<u>下線部</u>）。</p> <p>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、全ての事象は回復し、<u>本剤投与を隔日1錠にて再開しました。</u></p> |
| 上室性期外収縮<br>(1例1件)         | 本症例は本剤投与8日後、立ち仕事に40分間に及ぶ動悸（非重篤）を発現しました。翌日の検査にて上室性期外収縮及び血圧上昇が認められ、循環器専門医は、過労を誘因とした発作的な高血圧、それに伴う洞性頻脈と診断しました。本剤投与は中止され、アムロジピンが投与されました。2日後には本剤投与が再開されましたが、特に問題は認められませんでした。発現事象の転帰は不明です。   |
| 血圧上昇                      |   |
| 血圧上昇<br>(1例1件)            | 本症例は上記心室性期外収縮発現症例の2例目として記載済みです。   |
| 高血圧<br>(1例1件)             | 本症例は上記上室性期外収縮発現症例として記載済みです。   |
| 蜂巣炎<br>(3例3件)             | <p>1例目は第2回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。</p> <p>2例目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。</p> <p>3例目は第2回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。</p>  |
| 血中カリウム増加<br>(3例3件)        | <p>1例目は第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（<u>下線部</u>）。</p> <p>本症例は、<u>本剤投与を1日1錠で開始し、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に上昇しました。ポリスチレンスルホン酸カルシウムが処方され、本剤は隔日投与に減量されました。血中カリウム値はベースライン値に復しました。</u></p> <p>2例目は本剤投与開始2週目に血中カリウム値が5.4 mEq/Lに上昇した症例です（ベースライン値不明）。転帰は不明です。</p> <p>3例目は上記腎機能障害発現症例の5例目として記載済みです。</p>  |
| 薬疹<br>(3例3件)              | <p>1例目はショック、低血圧、そう痒症、浮腫及び眼瞼腫脹を重篤な副作用として併発した症例で、第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（<u>下線部</u>）。</p> <p>本症例は、本剤投与開始後（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。<u>患者は薬剤性ショックと診断されました。デュロキセチンが併用被疑薬として報告されています。</u>本剤の投与は中止され、点滴治療を受けました。全ての事象は回復しましたが、本療法の再開については不明です。</p>  |

| 死亡症例及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用 | 症例概要   |
|---------------------------|--|
|                           | <p>2例目は本剤投与開始8週目に全身性皮疹を発現し、後日多形紅斑様薬疹と診断された症例です。本剤は中止されました。報告時点での転帰は未回復です。</p> <p>3例目は本剤投与開始3日目に皮疹を発現した症例です。本療法2週目に皮疹は両足及び腰に顕著に広がりました。皮疹は薬疹と診断され、本剤は中止されました。</p>  |
| <p>うっ血性心不全<br/>(2例2件)</p> | <p>1例目は心房細動及び高血圧の既往がある症例です。本剤投与開始15日目に血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)はベースライン値113IU/Lから2500IU/Lに上昇し、入院しました。担当医は、「本事象は身体労作が原因かかもしれない」とのご見解を示されています。本剤の投与は継続されました。発現事象は、安静及び補液療法により回復しました。</p> <p>2例目は本剤投与開始後に腹水及び圧迫骨折を重篤な副作用として併発(日付不明)した症例です。本剤開始34日目に重篤な水疱及び皮膚潰瘍を発現しました。患者は甲状腺機能低下症、骨粗鬆症及び白内障の既往があります。圧迫骨折の転帰は軽快です。報告時点において、腹水、水疱及び皮膚潰瘍の転帰は不明です。</p> |
| <p>動悸<br/>(2例2件)</p>      | <p>1例目は上記心室性期外収縮発現症例の2例目として記載済みです。</p> <p>2例目は本剤開始6日目に動悸を発現した症例です。病院受診しましたが特に異常は認められませんでした。この2週間後(本剤投与開始20日目)、患者は重篤な副作用として呼吸困難を発現しました。心電図検査の結果、洞調律及びQT間隔は正常であったので、本剤の投与は継続しました。症状の訴えが続いたため、定期的に心電図検査が実施されました。担当医は、「心因性が疑われるため、因果関係は否定できない」とのご見解を示されています。</p>   |
| <p>便秘<br/>(2例2件)</p>      | <p>1例目は第2回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。</p> <p>2例目は本剤投与開始後(日付不明)に便秘を発現した症例です。以前も服用したことのあるピコスルファートを処方されました。転帰は不明です。</p>   |
| <p>食道静脈瘤出血<br/>(2例2件)</p> | <p>1例目は第2回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します(下線部)。<br/>本症例は本剤投与開始後(日付不明)、食道静脈瘤出血を発現して入院した症例です。患者は肝臓及び食道静脈瘤出血の既往がありました。本剤の投与は継続されました。食道静脈瘤出血は回復しました。</p> <p>2例目は、本剤投与72日目に食道静脈瘤破裂により吐血して入院した症例です。緊急内視鏡的静脈瘤結紮術が施行され、数回にわたり輸血が行われました。本剤は中止されました。報告時点での転帰は未回復です。</p>   |
| <p>嘔吐<br/>(2例2件)</p>      | <p>1例目は本剤投与4日目に血尿、頭痛及び錯乱状態を重篤な副作用として併発した症例です。本剤の投与は中止され、翌日中には全ての事象が治まりました。この1週間後に転帰は回復と報告されています。</p> <p>2例目は本剤投与開始当日に嘔吐を発現し、2日目に手や全身の無力症を重篤な副作用として併発した症例です。本剤投与は中止され、事象は回復しましたが、中止後(日付不明)、重篤な副作用として食欲減退を発現しました。食欲減退は報告時点では未回復です。</p>   |
| <p>食欲減退<br/>(2例2件)</p>    | <p>1例目は本剤投与開始15日目に軟便を発現した症例です。本剤開始1ヵ月後に食欲減退及び下痢を重篤な副作用として併発したため入院しました。報告時点で下痢は軽快していますが、食欲減退は未回復です。</p> <p>2例目は上記嘔吐発現症例の2例目として記載済みです。</p>   |

| 死亡症例及び2件以上の発現が認められた重篤な副作用 | 症例概要   |
|---------------------------|--|
| 大動脈解離<br>(2例2件)           | <p>1例目は本剤投与開始25日目に背部痛を発現して入院した症例です。検査結果から、大動脈解離と診断されました。報告時点で転帰は未回復です。</p> <p>2例目は上記死亡に至った重篤な副作用の大動脈解離発現症例の2例目として記載済みです。</p> |
| ショック<br>(2例2件)            | <p>1例目は上記急性肝不全及び急性腎不全発現症例として記載済みです。</p> <p>2例目は上記薬疹発現症例の1例目として記載済みです。</p>  |

表2. ハーボニー市販直後調査期間（2015年9月1日～2015年11月30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>2</b>  | <b>2</b>  |
| 播種性血管内凝固                 | 1         | 1         |
| リンパ節症                    | 1         | 1         |
| <b>心臓障害</b>              | <b>10</b> | <b>15</b> |
| 不整脈                      | 0         | 2         |
| 第一度房室ブロック                | 1         | 1         |
| うっ血性心不全                  | 2         | 2         |
| 動悸                       | 2         | 5         |
| 洞性頻脈                     | 1         | 1         |
| 上室性期外収縮                  | 1         | 1         |
| 心室性期外収縮                  | 3         | 3         |
| <b>耳および迷路障害</b>          | <b>1</b>  | <b>3</b>  |
| 耳不快感                     | 0         | 1         |
| 突発性難聴                    | 1         | 1         |
| 耳鳴                       | 0         | 1         |
| <b>内分泌障害</b>             | <b>0</b>  | <b>1</b>  |
| 亜急性甲状腺炎                  | 0         | 1         |
| <b>眼障害</b>               | <b>1</b>  | <b>5</b>  |
| 眼の異常感                    | 0         | 1         |
| 眼精疲労                     | 0         | 2         |
| 眼痛                       | 0         | 1         |
| 眼瞼浮腫                     | 1         | 1         |
| <b>胃腸障害</b>              | <b>11</b> | <b>59</b> |
| 腹部不快感                    | 0         | 8         |
| 腹部膨満                     | 0         | 1         |
| 上腹部痛                     | 0         | 3         |
| 腹水                       | 1         | 1         |
| 便秘                       | 2         | 4         |
| 下痢                       | 1         | 7         |
| 消化不良                     | 0         | 1         |
| 腸炎                       | 1         | 1         |
| おくび                      | 0         | 1         |
| 変色便                      | 0         | 1         |
| 硬便                       | 0         | 1         |
| 腸閉塞                      | 1         | 1         |
| 悪心                       | 1         | 13        |
| 食道静脈瘤出血                  | 2         | 2         |
| 口腔粘膜疹                    | 0         | 1         |
| 口内炎                      | 0         | 3         |
| 舌変色                      | 0         | 1         |
| 嘔吐                       | 2         | 9         |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>4</b>  | <b>33</b> |
| 無力症                      | 1         | 2         |
| 胸部不快感                    | 0         | 1         |
| 悪寒                       | 0         | 1         |
| 顔面浮腫                     | 0         | 1         |
| 疲労                       | 0         | 2         |
| 異常感                      | 0         | 1         |
| 歩行障害                     | 1         | 2         |
| 倦怠感                      | 0         | 9         |
| 浮腫                       | 1         | 1         |
| 末梢性浮腫                    | 0         | 1         |

| 器官別大分類及び基本語           | 副作用発現件数  |           |
|-----------------------|----------|-----------|
|                       | 重篤       | 総計        |
| 疼痛                    | 0        | 1         |
| 発熱                    | 1        | 11        |
| <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>9</b> | <b>13</b> |
| 蜂巣炎                   | 3        | 3         |
| 帯状疱疹                  | 0        | 1         |
| クレブシエラ性菌血症            | 1        | 1         |
| 脊髄炎                   | 1        | 1         |
| 細菌性腹膜炎                | 1        | 1         |
| 肺炎                    | 1        | 1         |
| 腎盂腎炎                  | 1        | 1         |
| 鼻炎                    | 0        | 1         |
| 敗血症                   | 1        | 1         |
| 副鼻腔炎                  | 0        | 1         |
| 外陰部腔カンジダ症             | 0        | 1         |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b>  | <b>2</b> | <b>2</b>  |
| 圧迫骨折                  | 1        | 1         |
| 関節損傷                  | 1        | 1         |
| <b>臨床検査</b>           | <b>6</b> | <b>33</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         |
| 血中非抱合ビリルビン増加          | 0        | 1         |
| 血中カルシウム増加             | 0        | 1         |
| 血中コレステロール増加           | 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        | 2         |
| 血中ブドウ糖増加              | 0        | 1         |
| 血中カリウム減少              | 1        | 1         |
| 血中カリウム増加              | 3        | 4         |
| 血圧上昇                  | 1        | 4         |
| 血中ナトリウム減少             | 0        | 1         |
| 血中尿酸増加                | 0        | 4         |
| 体温低下                  | 0        | 1         |
| 糸球体濾過率減少              | 0        | 2         |
| 肝機能検査異常               | 0        | 1         |
| 低比重リポ蛋白増加             | 0        | 1         |
| 好中球数減少                | 1        | 1         |
| 血小板数異常                | 0        | 1         |
| 血小板数減少                | 0        | 1         |
| 体重増加                  | 0        | 2         |
| <b>代謝および栄養障害</b>      | <b>5</b> | <b>21</b> |
| アシドーシス                | 1        | 1         |
| 食欲減退                  | 2        | 13        |
| 脱水                    | 0        | 2         |
| 電解質失調                 | 0        | 1         |
| 高尿酸血症                 | 0        | 1         |
| 低血糖                   | 1        | 1         |
| 低カリウム血症               | 0        | 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>1</b> | <b>10</b> |
| 関節痛                   | 0        | 3         |
| 背部痛                   | 0        | 1         |

| 器官別大分類及び基本語                    | 副作用発現件数   |           |
|--------------------------------|-----------|-----------|
|                                | 重篤        | 総計        |
| 関節腫脹                           | 0         | 1         |
| 筋痙縮                            | 0         | 1         |
| 筋骨格不快感                         | 0         | 1         |
| 筋肉痛                            | 0         | 1         |
| 頸部痛                            | 0         | 1         |
| 横紋筋融解症                         | 1         | 1         |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0         | 2         |
| 皮膚血管腫                          | 0         | 2         |
| <b>神経系障害</b>                   | <b>4</b>  | <b>30</b> |
| 小脳出血                           | 1         | 1         |
| 浮動性めまい                         | 0         | 7         |
| 体位性めまい                         | 0         | 1         |
| 頭痛                             | 1         | 13        |
| 肝性脳症                           | 1         | 1         |
| 片頭痛                            | 0         | 1         |
| 多発性硬化症                         | 1         | 1         |
| 傾眠                             | 0         | 2         |
| 振戦                             | 0         | 1         |
| 第7脳神経麻痺                        | 0         | 1         |
| 視野欠損                           | 0         | 1         |
| <b>精神障害</b>                    | <b>3</b>  | <b>8</b>  |
| 異常行動                           | 0         | 1         |
| 自殺既遂                           | 1         | 1         |
| 錯乱状態                           | 1         | 1         |
| 不眠症                            | 1         | 4         |
| 易刺激性                           | 0         | 1         |
| <b>腎および尿路障害</b>                | <b>10</b> | <b>17</b> |
| 急性腎不全                          | 1         | 1         |
| 着色尿                            | 0         | 2         |
| 排尿困難                           | 0         | 1         |
| 血尿                             | 1         | 1         |
| 頻尿                             | 0         | 1         |
| 腎機能障害                          | 8         | 11        |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>           | <b>2</b>  | <b>10</b> |
| 息詰まり感                          | 0         | 1         |
| 咳嗽                             | 0         | 3         |
| 呼吸困難                           | 1         | 2         |
| 間質性肺疾患                         | 1         | 1         |
| 呼吸異常                           | 0         | 1         |
| くしゃみ                           | 0         | 2         |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>             | <b>6</b>  | <b>34</b> |
| 脱毛症                            | 0         | 2         |
| 水疱                             | 1         | 2         |
| 薬疹                             | 3         | 3         |
| 皮膚乾燥                           | 0         | 1         |
| 湿疹                             | 0         | 1         |
| 紅斑                             | 0         | 4         |
| 結節性紅斑                          | 0         | 1         |
| 爪の障害                           | 0         | 1         |
| そう痒症                           | 1         | 9         |
| 発疹                             | 0         | 8         |
| 皮膚色素減少                         | 0         | 1         |
| 皮膚潰瘍                           | 1         | 1         |

| 器官別大分類及び基本語 | 副作用発現件数 |     |
|-------------|---------|-----|
|             | 重篤      | 総計  |
| 外科および内科処置   | 1       | 1   |
| 単径部ヘルニア修復   | 1       | 1   |
| 血管障害        | 6       | 7   |
| 大動脈解離       | 2       | 2   |
| 高血圧         | 1       | 2   |
| 低血圧         | 1       | 1   |
| ショック        | 2       | 2   |
| 総件数         | 85      | 308 |
| 総例数         | 46      | 152 |

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。