

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[®]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4回中間報告

収集期間：2015年9月1日～12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4ヵ月間（2015年9月1日～2015年12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、弊社に速やかにその情報を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4ヵ月間(2015年9月1日～2015年12月31日)に本剤が処方された推定患者数は、約17500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4ヵ月間(2015年9月1日～2015年12月31日)に289例566件の副作用報告を入手しました(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289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289例のうち、重篤な副作用は94例148件、うち5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、細菌性腸炎、細菌性腹膜炎、大動脈解離、死亡、自殺既遂及び心筋梗塞(各1件、急性肝不全、急性腎不全、細菌性腸炎及び細菌性腹膜炎は同一症例)でした。死亡症例5例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用58例につきまして、表1に示します。3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(11件)、食道静脈瘤出血(5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)、血圧上昇[4件：血圧上昇及び高血圧(各2件)]、蜂巣炎(4件)、胃腸出血[4件：胃腸出血2件及び出血性胃潰瘍、胃出血(各1件)]、骨折[4件：圧迫骨折2件及び脊椎圧迫骨折、胸椎骨折(各1件)]、アミノ酸トランスフェラーゼ増加[4件：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(各2件)]、発疹[4件：薬疹2件及び発疹、多形紅斑(各1件)]、脳出血[3件：脳幹出血、小脳出血及び被殻出血(各1件)]、聴覚障害[3件：突発性難聴(2件)及び聴覚障害(1件)]、血中カリウム増加、動悸、血小板数減少、腎盂腎炎及び発熱(各3件)。

表 1. 死亡症例及び 3 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 12 月 31 日）

死亡症例及び 3 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、急性腎不全、細菌性腸炎及び細菌性腹膜炎 (1 例各 1 件)	1 例目は重篤な副作用としてアシドーシス、細菌性腸炎、急性肝不全、急性腎不全、小脳出血、低血糖症、肝壊死、腸閉塞、細菌性腹膜炎及びショックを発現した症例で、第 3 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
自殺既遂 (1 例 1 件)	2 例目は第 3 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
大動脈解離 (1 例 1 件)	3 例目は第 3 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
死亡 (1 例 1 件)	4 例目は肝硬変（A2F4）、中等度脂肪肝、肝嚢胞、P-V シャント疑い、脾腫の病歴がある 70 代の症例で、本剤投与開始約 3 週間後に自宅浴槽で死亡しているところを親族に発見されました。死因は不明です。本剤投与開始後 1～2 週間の臨床検査値はベースライン値から変化しておらず、体調は良好でした。担当医は「死亡と本剤との因果関係は不明」とのご見解です。
心筋梗塞 (1 例 1 件)	5 例目は高脂血症、高血圧及び慢性心不全の合併症並びに心筋梗塞及び狭心症の既往があり、本剤投与開始 8 日目に発熱及び腎盂腎炎を発現した 80 代の症例です。抗生物質が投与されましたが、翌日皮疹を発現しました。腎盂腎炎のため入院し、発熱はなく、採血にて白血球数の改善が認められましたが、細菌が検出されました。セフトリアキソン及び補液が投与されましたが、心陰影拡大傾向のため補液量は制限されました。脈拍は 120 台でした。本剤投与開始 10 日後、入院中に心肺停止となり、蘇生を試みましたが死亡しました。病理解剖にて急性心筋梗塞、慢性心不全及び動脈硬化と仮診断され、死因としては急性心筋梗塞の可能性が示唆されました。担当医は「本剤と心筋梗塞との因果関係はない」とのご見解です。
3 件以上の発現が認められた重篤な副作用	
腎機能障害 (11 例 11 件)	1 例目は第 3 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 3 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
	3 例目は本剤の隔日投与開始後、eGFR がベースライン値の 42.6 mL/min/1.73m ² から 30.4 mL/min/1.73m ² に低下した症例です（日付不明）。本剤投与開始前より、交通事故により片方の腎臓を失っており、腎機能維持のため補液が投与されました。84 日間の本剤投与を終了し、報告時点において入院中です。事象の転帰は不明です。
	4 例目は血中クレアチニン増加及び血中カリウム増加を重篤な副作用として併発した症例で、血中カリウム増加症例の 2 例目として第 3 回中間報告書に記載済みです。追加情報を以下に示します（ <u>下線部</u> ）。 本症例は前立腺肥大、高血圧及び慢性胃炎の合併症があり、本剤投与開始 2 週目に血中クレアチニン値が 1.15 mg/dL、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）。 <u>eGFR 値はベースライン値 55 mL/min/1.73m² から 49.8 mL/min/1.73m² に減少し、腎機能障害（重篤）が認められました。</u> 3 日後、 <u>血中クレアチニン値は 1.00 mg/dL、血中カリウム値は 4.2 mEq/L と回復しました。</u> 本剤投与は継続中です。

死亡症例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>5例目は第3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>C型肝硬変の原疾患、2型糖尿病、肝細胞癌、食道静脈瘤、高血圧及び肺嚢胞性病変の合併症があり</u>、本剤投与開始3日後にeGFRがベースライン時の36 mL/min/1.73m²から28 mL/min/1.73m²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/1.73m²）。本剤投与再開2日後、eGFRは32 mL/min/1.73m²に低下しました。生理食塩水の静注投与を開始し1週間後、eGFRは36 mL/min/1.73m²となりました。</p> <p>6例目は第3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>7例目は血中カリウム増加を重篤な副作用として併発した症例で、第3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>8例目は第3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、<u>非重篤な副作用として下痢、食欲減退を併発し</u>、42日目にクレアチニン値が3.02 mg/dL（ベースライン値0.93 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、<u>腎機能障害は回復し</u>、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。</p> <p>9例目は第3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>本剤投与開始15日目にeGFRがベースライン値の62 mL/min/1.73m²から35 mL/min/1.73m²へ低下し、<u>クレアチニン値が1.17 mg/dLに上昇した症例</u>です。本剤の投与は中止され、<u>腎不全の進行を抑えるために球形吸着炭を投与しました</u>。本剤投与中止後8日目に発現事象は回復しました。<u>バルサルタン、アスピリン及びフロセミドを併用しており、本剤の投与は再開していません</u>。</p> <p>10例目は本剤投与開始49日後、eGFRがベースライン値の43 mL/min/1.73m²から31.5 mL/min/1.73m²に低下し、クレアチニン値が1.25 mg/dL（ベースライン値不明）となった症例です。翌日入院し、点滴治療を受けました。10日以内にeGFRが回復（41 mL/min/1.73m²）したため点滴を中止しましたが、再度低下（35.5 mL/min/1.73m²）したため、点滴を再開しました。報告時点において退院しましたが、事象の転帰は未回復です。本剤投与は継続中です。</p> <p>11例目は本剤投与開始から14日目でGFRが31 mL/min/1.73m²から25 mL/min/1.73m²に低下、クレアチニン値が1.14 mg/dLから2.07 mL/minに上昇、尿酸値が8.5 mg/dLから9.9 mg/dLに上昇した症例です。フェブキソスタット10 mgを投与開始しましたが、2週間後のGFRは22 mL/min/1.73m²、クレアチニン値は2.32 mL/min、尿酸値は8.2 mg/dLで改善を認めないため、フェブキソスタットを20 mgに増量し、本剤を隔日投与に減量しました。1週間後のGFRは20 mL/min/1.73m²、クレアチニン値は2.48 mL/min、尿酸値は8.2 mg/dLで更に悪化を認めたため、本剤投与を中止しました。事象は未回復です。</p>
食道静脈瘤出血 (4例5件)	<p>1例目は第3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例目は第3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>3例目は本剤投与開始5日目に食道静脈瘤の破裂により出血した症例です。翌日本剤投与を中止し、止血及び輸血の処置により症状は改善傾向となりました。</p> <p>4例目は食道静脈瘤破裂の既往を有する症例で、本剤投与開始後に食道静脈瘤出血を発現しました。本剤は中止され、緊急結紮術を施行、追加で食道静脈瘤効果療法を施行しました。症状安定後、本剤投与再開予定です。</p>

死亡症例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
期外収縮	
心室性期外収縮 (2例3件)	<p>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3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>心疾患及び房室ブロックの既往のない症例で、本剤投与開始1週間に非重篤な食欲不振及び倦怠感を発現しました。本剤投与開始8日目に、既往のあった心室期外収縮が心電図上単発で発現しました。翌週、期外収縮が多発し、1度房室ブロック及び心室三段脈の所見も認められました。本剤の投与は中止され、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。アムロジピン/アトルバスタチンも併用していました。</u></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3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>
上室性期外収縮 (1例1件)	<p>本症例は高血圧及び洞性頻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3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<u>血圧が132/85 mmHg</u>になり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。<u>全事象は回復しました。</u></p>
血圧上昇	
血圧上昇 (2例2件)	<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。特に追加情報はありません。</p> <p>2例目は本剤投与開始から翌日にかけて血圧が120～130 mmHg台から160 mmHg台に上昇し、非重篤な頭痛及びふらつきも発現した症例です。アジルサルタン（併用薬）を10 mgから20 mgに増量しました。本剤投与開始15日目に血圧は200 mmHg台に上昇し、アムロジピンベシル酸塩5 mgを投与しました。血圧が低下しなかったため、アムロジピンベシル酸塩投与を夕食後から朝食後に変更、アジルサルタン投与を夕食後から眠前に変更しました。1週間後に血圧は140 mmHg以下となり、事象は回復しました。</p>
高血圧 (2例2件)	<p>1例目は上記上室性期外収縮発現症例として記載済みです。特に追加情報はありません。</p> <p>2例目は本剤投与開始14日後に高血圧を発現した症例です。血圧は150 mmHgまで上昇後、更に200 mmHgまで上昇しました（ベースライン値不明）。ビソプロロールフマル酸塩を投与後、血圧は130/76 mmHgとなり事象は回復しました。</p>
蜂巣炎 (4例4件)	<p>1例目は第3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>

死亡症例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>3例目は、第3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>本剤投与開始32日後、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。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。本剤の投与は継続され、<u>84日間の本剤投与を完了しました。副作用歴、アレルギー歴、飲酒歴及び家族歴はありません。</u></p> <p>4例目は本剤投与開始後に蜂巣炎のために入院した症例です（日付不明）。事象は回復し、本剤投与継続中です。</p>
胃腸出血	
胃腸出血 (2例2件)	<p>1例目は本剤投与開始後、数日間黒色便が続いたことを訴えた症例です（日付不明）。非重篤な副作用として貧血も認められました。緊急に内視鏡検査が実施され、十二指腸出血が認められました。患者は入院し、止血術が施行されました。</p> <p>2例目は本剤投与開始後に黒色便及び消化管出血を発現しました。内視鏡検査を施行したところ、胃潰瘍（重篤な副作用として併発）が認められ、<u>ボノプラザンフマル酸塩及びスクラルファート水和物が処方されました。止血しましたが、本剤の投与は中止されました。胃腸出血の転帰は軽快です。</u></p>
出血性胃潰瘍 (1例1件)	本症例は本剤投与開始後（日付不明）に胃痛を訴えていました。本剤投与8週目の採血でヘモグロビン値は8g/dLでした。出血性胃潰瘍と診断され、 <u>プロトンポンプ阻害薬による治療（空腹時同時服用）が開始されました。出血性胃潰瘍の転帰は不明です。</u>
胃出血 (1例1件)	本症例は本剤投与開始10日目に胃出血を発現しました。患者は入院し、本剤の投与は中止されました。その後、胃出血は回復し、本剤の投与は再開されました。患者はオメプラゾール及び本剤を朝食前に同時服用するよう指示されました。
骨折	
圧迫骨折 (2例2件)	<p>1例目はうっ血性心不全の発現症例として第3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、本剤投与開始後に腹水及び腰椎の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。<u>本剤は1日のみ休薬されました。患者はコルセットの着用を指示され、リハビリを行いました。本剤再開24日目に重篤な水疱及び皮膚潰瘍を発現し、<u>ステロイド外用薬が処方されました。本剤の投与は患者の自己判断により中止されました。その5日後、患者は息切れ及び下肢病変を訴え来院しました。X線造影、CTスキャン及び腹部超音波検査により、<u>うっ血性心不全と腹水が認められました。アルブミン投与及び利尿薬の静脈内投与により経過観察中です。</u>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未回復です。</u></u></p> <p>2例目は本剤投与開始後に圧迫骨折を発現した症例です。患者は入院しました。転帰は不明です。</p>
脊椎圧迫骨折 (1例1件)	本症例は本剤投与開始2日目に第十二胸椎の圧迫骨折のために入院した症例です。本剤投与は継続されました。転帰は不明です。
胸椎骨折 (1例1件)	本症例は本剤投与開始9日目に自宅で転倒し、胸椎椎体を骨折して病院へ搬送されました。コルセット着用による保存療法が行われました。その後、患者は整形外科に入院しました。転帰は不明です。

死亡症例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
アミノ酸トランスフェラーゼ増加	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (2例2件)	<p>1例目は本剤投与開始10日目に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重篤事象の他に、悪寒及び発熱の非重篤事象を発現した症例です。本剤投与開始10日目のALT値は339 IU/L、AST値は398 IU/Lでした。直接ビリルビンは3.0 mg/dLでした。L-システイン、グリシン及びグリシルリチンが投与され、状態は回復しました。再来時のALT値は28 IU/L、AST値は19 IU/L、直接ビリルビンは0.8 mg/dLでした。患者は胆石症の既往があります。</p> <p>2例目は本剤投与開始15日目にALT値及びAST値が上昇した症例です。非重篤な事象として総ビリルビン値及びγ-GTPの上昇も併発しました。ALT値はベースライン値139 IU/Lから917 IU/Lに、AST値はベースライン値143 IU/Lから1004 IU/Lに、γ-GTPはベースライン値254 IU/Lから456 IU/Lに、総ビリルビン値は1.5 mg/dL（ベースライン値不明）に上昇しました。患者本人からの情報によると、上記検査値は飲酒の影響が考えられました。報告時点における転帰は未回復です。</p>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (2例2件)	<p>1例目はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加症例の1例目として掲載済みです。</p> <p>2例目はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加発現症例の2例目として掲載済みです。</p>
発疹	
薬疹 (2例2件)	<p>1例目はショック、低血圧、そう痒症、浮腫及び眼瞼浮腫を重篤な副作用として併発した症例で、第3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例目は第3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>
発疹 (1例1件)	本症例は本剤投与開始後3～4週目に発疹が発現しました。手から全身に広がってきたため、本剤を休薬し、治療としてステロイド内服薬15 mg、抗ヒスタミン薬、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン外用軟膏が処方されました。発疹は改善したものの消失しませんでした。
多形紅斑 (1例1件)	<p>本症例は第3回中間報告に薬疹発現症例として掲載済みです。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ました。本剤は中止され、<u>フェキソフェナジン塩酸塩及びジフロラゾン酢酸エステル</u>を処方されました。転帰は軽快です。</p>
脳出血	
脳幹出血 (1例1件)	本症例は本剤投与開始後、脳梗塞を発現し、呂律障害、左麻痺及び左顔面のしびれが認められたためCTスキャンを施行、脳幹出血と診断され入院しました。高血圧及び糖尿病の既往があります。
小脳出血 (1例1件)	本症例は上記急性肝不全、急性腎不全、細菌性腸炎及び細菌性腹膜炎発現症例として記載済みです。
被殻出血 (1例1件)	本症例は本剤投与開始64日目に呂律が回らない状態となり、左被殻出血が認められ、本剤投与を中止されました。肝性脳症の合併症、高血圧、てんかん、くも膜下出血及び水頭症の既往があり、シロスタゾール（併用被疑薬）を服用されています。転帰は未回復です。
聴覚障害	

死亡症例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
突発性難聴 (2例2件)	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。
	2例目は本剤投与開始39日目に突発性難聴及び耳鳴を発現した症例です。事象発現の2ヵ月前、子供と遊んだ際に左耳を痛めたとのことですが、耳鼻科医は本剤と本事象の関連性を否定しました。ステロイド内服を開始しましたが、事象は未回復です。
聴覚障害 (1例1件)	本症例は本剤投与開始23日目に難聴を発現しました。耳鼻科を受診し、耳管通気を受けました。アデノシン三リン酸及びメコバラミンが投与され、事象は軽快しました。
血中カリウム増加 (3例3件)	1例目は第3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例目は上記腎機能障害発現症例の4例目として記載済みです。
	3例目は上記腎機能障害発現症例の7例目として記載済みです。
動悸 (3例3件)	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。
	2例目は呼吸困難を重篤な副作用として併発した症例で、第3回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
	3例目は本剤投与開始31日目から数日間夜中に動悸を発現した症例です。心電図、血液検査及びX線検査では、動悸及び特記所見は認められず、心電図による経過観察は継続されました。患者の強い希望で投与は継続しています。事象の転帰は軽快です。
血小板数減少 (3例3件)	1例目は肝硬変の症例で、本剤投与開始41日目に血小板数減少を発現しました。血小板数はベースライン値 $9\sim 10\times 10^4/\mu\text{L}$ から $4.3\times 10^4/\mu\text{L}$ に減少しました。患者は入院しましたが、血小板数は $3.2\times 10^4/\mu\text{L}$ まで減少し、本剤の投与は中止されました。その後、血小板数は $6.1\times 10^4/\mu\text{L}$ に増加し、投与は再開されました。投与再開後の血小板数は $9.2\times 10^4/\mu\text{L}$ でした。患者は退院し、事象の転帰は回復です。
	2例目は本剤投与開始57日目（アムロジピンベシル酸塩投与開始43日目）に血小板数減少を発現しました。血小板数はベースライン値 $11\times 10^4/\mu\text{L}$ から $2\times 10^4/\mu\text{L}$ に減少しました。本剤及び併用被疑薬のアムロジピンベシル酸塩の投与が中止された後、血小板数は徐々に $11\times 10^4/\mu\text{L}$ まで復し、事象は回復しました。
	3例目は本剤投与開始29日目に血小板数減少を発現しました。血小板数はベースライン値 $6.9\times 10^4/\mu\text{L}$ から $2.5\times 10^4/\mu\text{L}$ に減少しました。患者はセイヨウオトギリソウを含むお茶を飲用していました。本剤の投与は中止され、入院しました。出血痕等の徴候は認められていません。事象は回復（血小板数 $6.0\times 10^4/\mu\text{L}$ ）し、患者は退院しました。
腎盂腎炎 (3例3件)	1例目は本剤投与開始10日目に腎盂腎炎から脱水症状となり、腎機能（非重篤）が悪化したため、本剤の投与は中止されました。泌尿器科に入院し、事象は回復しました（日付不明）。
	2例目は本剤投与開始58日目に重篤な副作用として敗血症を併発し、入院しました。報告時点において事象の転帰は軽快です。これ以上の情報は得られていません。
	3例目は上記心筋梗塞発現死亡症例として記載済みです。
発熱 (3例3件)	1例目は本剤投与開始16日後に 39°C の発熱と倦怠感、首のリンパ節の腫れが認められ、患者希望により入院しました。本剤の投与は中止され、報告時点で発熱及び倦怠感の転帰は軽快、リンパ節症の転帰は未回復です。

死亡症例及び3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2週間後に発熱を発現し入院した症例です。血液検査の結果から炎症所見はさほど強くなく、発熱の原因は虫歯である可能性があります。</p>
	<p>3例目は本剤投与開始4日後に、頭痛、咳及び排便回数増加の症状がみられました。翌日、下痢及び咽頭痛も発現し、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ラクトミン、アズレン及び塩化デカリニウムが処方されました。2日後、下痢、発熱（37.3℃）、口腔内のしびれ、口内炎、耳下腺の腫れ、眼瞼下垂の症状が認められました。セフジレンピボキシル、ラクトミン、トリアムシノロンアセトニド及びファモチジンが処方されましたが、熱が39.2℃に上昇したため、ロキソプロフェンナトリウム水和物が再処方されました。アレルギー反応の可能性を考慮し入院しました。入院中に全ての事象は回復し、検査結果では薬物アレルギーは示されませんでした。</p>

表2. ハーボニー市販直後調査期間（2015年9月1日～2015年12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
血液およびリンパ系障害	4	6
貧血	2	4
播種性血管内凝固	1	1
リンパ節症	1	1
心臓障害	15	24
不整脈	0	2
心房細動	1	1
第一度房室ブロック	1	1
徐脈	1	1
うっ血性心不全	2	2
心筋梗塞	1	1
動悸	3	8
洞性頻脈	1	1
ストレス心筋症	1	1
上室性期外収縮	1	1
頻脈	0	1
心室性期外収縮	3	4
耳および迷路障害	3	5
耳不快感	0	1
聴覚障害	1	1
突発性難聴	2	2
耳鳴	0	1
内分泌障害	0	1
亜急性甲状腺炎	0	1
眼障害	3	12
眼の異常感	0	3
眼精疲労	0	2
眼痛	0	1
眼瞼浮腫	1	1
網膜出血	1	1
閃輝暗点	0	1
ぶどう膜炎	1	1
視力低下	0	1
視力障害	0	1
胃腸障害	20	131
腹部不快感	0	7
腹部膨満	0	5
腹痛	0	1
上腹部痛	0	7
腹水	2	2
口唇炎	0	1
便秘	2	13
下痢	1	15
消化不良	0	3
嚥下障害	0	1
心窩部不快感	0	1
おくび	0	2
変色便	0	4
硬便	0	1
排便回数増加	0	1
胃出血	1	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
胃潰瘍	1	1
出血性胃潰瘍	1	1
胃腸障害	0	1
胃腸出血	2	2
胃食道逆流性疾患	0	1
腸閉塞	1	1
悪心	2	30
食道静脈瘤出血	5	5
食道炎	0	1
口腔粘膜疹	0	1
耳下腺腫大	0	1
直腸しぶり	0	1
口内炎	0	7
舌変色	0	1
嘔吐	2	12
一般・全身障害および投与部位の状態	8	53
無力症	1	2
胸部不快感	0	3
悪寒	0	2
死亡	1	1
顔面浮腫	0	1
疲労	0	2
異常感	0	1
熱感	0	1
歩行障害	1	3
倦怠感	1	14
浮腫	1	2
末梢性浮腫	0	1
疼痛	0	1
末梢腫脹	0	1
発熱	3	18
肝胆道系障害	2	5
急性肝不全	1	1
肝機能異常	0	1
肝壊死	1	1
高ビリルビン血症	0	1
肝障害	0	1
感染症および寄生虫症	15	27
蜂巣炎	4	4
細菌性腸炎	1	1
ノロウイルス性胃腸炎	1	1
単純ヘルペス	0	1
ヘルペスウイルス感染	1	1
帯状疱疹	0	1
クレブシエラ性菌血症	1	1
鼻咽頭炎	0	7
細菌性腹膜炎	1	1
肺炎	1	1
腎盂腎炎	3	3
鼻炎	0	1
敗血症	2	2
副鼻腔炎	0	1
外陰部膺カンジダ症	0	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
傷害、中毒および処置合併症	5	5
圧迫骨折	2	2
関節損傷	1	1
脊椎圧迫骨折	1	1
胸椎骨折	1	1
臨床検査	19	79
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	5
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1
血中ビリルビン増加	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	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2
血中クレアチニン増加	2	3
血中ブドウ糖増加	0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1
血中カリウム減少	1	2
血中カリウム増加	3	5
血圧上昇	2	8
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
心電図QT延長	1	2
心電図ST部分上昇	1	1
好酸球数増加	0	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3
糸球体濾過率減少	0	2
ヘモグロビン減少	0	5
心拍数不整	0	1
国際標準比変動	0	1
臨床検査異常	1	1
肝機能検査異常	0	1
低比重リポ蛋白増加	0	3
好中球数減少	1	1
血小板数異常	0	1
血小板数減少	3	6
赤血球数減少	0	1
腫瘍マーカー上昇	0	1
体重減少	0	1
体重増加	0	2
代謝および栄養障害	5	26
アシドーシス	1	1
食欲減退	2	17
脱水	0	2
電解質失調	0	1
高カルシウム血症	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

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
筋骨格系および結合組織障害	2	14
関節痛	0	4
背部痛	0	1
骨障害	1	1
関節腫脹	0	1
筋痙縮	0	2
筋骨格不快感	0	1
筋肉痛	0	2
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）	2	4
皮膚血管腫	0	2
リンパ腫	1	1
肝転移	1	1
神経系障害	11	63
脳幹出血	1	1
小脳出血	1	1
脳梗塞	1	1
浮動性めまい	0	16
体位性めまい	0	1
頭痛	1	24
肝性脳症	2	2
感覚鈍麻	0	1
筋緊張低下	0	1
片頭痛	0	1
多発性硬化症	1	1
視神経脊髄炎	1	1
錯感覚	0	1
被殻出血	1	1
痙攣発作	1	1
傾眠	0	2
血栓性脳梗塞	1	1
振戦	0	4
第7脳神経麻痺	0	1
視野欠損	0	1
精神障害	3	13
異常行動	0	1
自殺既遂	1	1
錯乱状態	1	1
抑うつ気分	0	1
うつ病	0	1
失見当識	0	1
不眠症	1	5
易刺激性	0	1
気力低下	0	1
腎および尿路障害	13	24
急性腎不全	1	1
着色尿	0	2
排尿困難	0	1
血尿	1	1
夜間頻尿	0	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
頻尿	0	1
腎機能障害	11	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	21
無気肺	0	1
息詰まり感	0	1
咳嗽	0	9
呼吸困難	1	2
間質性肺疾患	1	1
鼻閉	0	1
口腔咽頭痛	0	2
誤嚥性肺炎	1	1
呼吸異常	0	1
くしゃみ	0	2
皮膚および皮下組織障害	7	42
ざ瘡	0	1
脱毛症	0	2
水疱	1	2
接触性皮膚炎	0	1
薬疹	2	5
湿疹	0	2
紅斑	0	4
多形紅斑	1	1
結節性紅斑	0	1
多汗症	0	1
爪の障害	0	1
そう痒症	1	10
紫斑	0	1
発疹	1	8
皮膚色素減少	0	1
皮膚潰瘍	1	1
外科および内科処置	1	2
鼠径部ヘルニア修復	1	1
治療中断	0	1
血管障害	7	9
大動脈解離	2	2
潮紅	0	1
高血圧	2	3
低血圧	1	1
ショック	2	2
総件数	148	566
総例数	94	289

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。