

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5回中間報告

収集期間：2015年9月1日～2016年1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5ヵ月間（2015年9月1日～2016年1月31日）の副作用の収集状況をと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5ヵ月間(2015年9月1日～2016年1月31日)に本剤が処方された推定患者数は、約25200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5ヵ月間(2015年9月1日～2016年1月31日)に415例798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415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415例のうち、重篤な副作用は130例210件認められ、うち7例は死亡症例で、死亡に至った重篤な副作用は死亡2件、急性肝不全、急性腎不全、細菌性腸炎及び細菌性腹膜炎(同一症例、各1件)、大動脈解離、自殺既遂、死亡、突然死及び心筋梗塞(各1件)でした。死亡症例7例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用61例につきまして、表1に示します。4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(15件)、骨折[9件: 圧迫骨折(3件)、胸椎骨折及び上肢骨折(各2件)、脊椎圧迫骨折及び骨折(各1件)]、血圧上昇[7件: 血圧上昇(5件)、高血圧(2件)]、トランスアミナーゼ上昇[6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3件)]、期外収縮[6件: 心室性期外収縮(4件)、上室性期外収縮及び期外収縮(各1件)]、脳出血[5件: 脳出血(2件)、脳幹出血、小脳出血及び被殻出血(各1件)]、食道静脈瘤出血(5件)、胃腸出血[4件: 胃腸出血及び出血性胃潰瘍(各2件)]、発疹[4件: 薬疹(2件)発疹及び多形紅斑(各1件)]、カリウム値上昇[4件: 血中カリウム増加(3件)、高カリウム血症(1例)]、蜂巣炎及び肝性脳症(各4件)。

表 1. 死亡症例及び 4 件以上の発現が認められた重篤な副作用（2015 年 9 月 1 日～2016 年 1 月 31）

死亡症例及び 4 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 (2 例 2 件)	4 例目は第 4 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。 5 例目は肝硬変を発現した 40 代の症例で、本剤投与完了から 1 ヶ月以上経過した後に自宅で死亡しているところを発見されました。本症例は高血圧、血友病 A、HIV 感染症、糖尿病及び悪性リンパ腫の合併症がありました。HIV 感染症はエムトリシタビン、フマル酸テノホビルジソプロキシル及びラルテグラビルでコントロール良好でした。糖尿病はコントロール不良の状態でしたが、インスリン療法は施行せず内服治療のみでした（ベースライン値の HbA1c 12.4%）。剖検の結果、死因は食道静脈瘤による上部消化管出血と判断されました。また、誤嚥性肺炎が認められました。
心筋梗塞 (1 例 1 件)	6 例目は重篤な副作用として腎盂腎炎を併発した症例で、第 4 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
突然死 (1 例 1 件)	7 例目は 70 代の症例で、本剤投与開始 1 週間後、自宅浴室で死亡しているところを発見されました。アムロジピンベシル酸、バルサルタン、アモキサピンが併用被疑薬とされています。高血圧及び高脂血症を合併し、脳梗塞及び胆石の既往がありました。本剤投与前の心エコー検査では異常は認められませんでした。剖検の結果、死因は虚血性心疾患と報告されました。
4 件以上の発現が認められた重篤な副作用	
腎機能障害 (15 例 15 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 例目は第 2 回及び第 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 例目は第 4 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、本剤の隔日投与開始後、eGFR がベースライン値の 42.6 mL/min から 30.4 mL/min に低下した症例です（日付不明）。本剤投与開始前より、交通事故のため片方の腎臓しかありませんでした。腎機能維持のため、補液が投与されていました。 <u>尿素窒素（BUN）、血中クレアチニン及び血小板数のベースライン値はそれぞれ 21 mg/dL、1.27 mg/dL、10.2 x 10⁴/μL でした。</u> 患者は 84 日間の本剤投与を完了しました。 <u>本剤投与完了時点の BUN、血中クレアチニン、血小板数及び eGFR はそれぞれ 21 mg/dL、1.36 mg/dL、10.7 x 10⁴/μL、39.5 mL/min であり、完了約 1 ヶ月後の値はそれぞれ 27 mg/dL、1.71 mg/dL、12.2 x 10⁴/μL、30.8 mL/min でした。</u> 事象の転記は不明です。

死亡症例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>4例目は本剤投与開始12日後に腎機能障害で入院した症例です。本剤投与後（日付不明）、横紋筋融解症（重篤）と診断されました。ダパグリフロジン、フロセミド、メトホルミン塩酸塩、ファモチジン、テオフィリン、バルプロ酸、エスゾピグロン及びフルニトラゼパムが併用されています。血中尿素窒素及び血中クレアチニンはそれぞれベースライン値の25 mg/dL、1.11 mg/dLから54 mg/dL、2.20 mg/dLへと上昇し、eGFRは57.7 mL/minから27.3 mL/minに低下しました。血中クレアチニンホスホキナーゼは434 IU/Lでした。補液し、本剤を休薬したところ、血中尿素窒素、血中クレアチニン及びeGFRはそれぞれ27 mg/dL、1.03 mg/dL、62.6 mL/minとなり、腎機能障害は回復しました。また、横紋筋融解症も回復し、退院しました。本剤投与が再開され、腎機能障害及び横紋筋融解症が再発することなく完了しました。</p>
	<p>5例目は第3回及び第4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>6例目は第3回及び第4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例目は重篤な副作用として血中カリウム増加を併発した症例で、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>9例目は第3回及び第4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>10例目は第3回及び第4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>11例目は第4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>）。</p> <p>本症例は、本剤投与開始50日目、eGFRがベースライン値の43 mL/minから31.5 mL/min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。<u>eGFRが22日間経過観察され、点滴治療が5回施行されました。その間eGFRは40 mL/minを下回ったままでした。その2週間後、本剤投与は完了し、腎機能障害は回復しました（eGFR 43 mL/min）。患者の腎機能はグレード3に区分されました。</u></p>
	<p>12例目は第4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>13例目は本剤投与開始6日後に腎機能障害が発現した症例です。既往歴は不明ですが、インスリンを併用しているため糖尿病合併と考えられます。血中尿素窒素、血中カリウム及び血中クレアチニンはそれぞれベースライン値の27.5 mg/dL、4.3 mEq/L、1.05 mg/dLから44 mg/dL、5.4 mEq/L、1.38 mg/dLに上昇し、eGFRは52 mL/minから38 mL/minに低下しました。ポリスチレンスルホン酸カルシウム、ブドウ糖・電解質液、塩化ナトリウム及び乳酸ナトリウムの配合輸液が投与されました。事象発現2日後、本剤は休薬されました。その翌日における転帰は未回復です。</p>
	<p>14例目は本剤投与開始後にeGFRが低下した症例です。既往歴と併用薬は不明です。本剤投与開始前35.5 mL/minであったeGFRが、投与開始4、6、8、10週後に、それぞれ28.5 mL/min、34.5 mL/min、31.2 mL/min、27.3 mL/minとなりました。本剤は休薬されました。本事象の転帰は不明です。</p>

死亡症例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	15例目は本剤投与開始15日後にeGFRがベースライン値の48 mL/min/1.73 m ² から37 mL/min/1.73 m ² に低下した症例です。その2週間後のeGFRは25 mL/min/1.73 m ² でした。吐き気及び頭痛が発現したため、本剤投与は中止されました。その後、eGFRは30 mL/min/1.73 m ² まで回復しました。
骨折	
圧迫骨折 (3例3件)	1例目は重篤な副作用として腹水、水疱、うっ血性心不全及び皮膚潰瘍を併発した症例で、第3回及び第4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例目は第4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例目は肝硬変の患者で、本剤投与開始5日後に腰痛を訴え入院し、圧迫骨折と診断された症例です。肝予備能低下が認められ、総ビリルビンがベースライン値の1.4 mg/dLから2.2 mg/dLに上昇しました。圧迫骨折の転帰は不明です。
脊椎圧迫骨折 (1例1件)	本症例は第4回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
胸椎骨折 (2例2件)	1例目は第4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(下線部)。 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。事象は回復し、再発なく本剤投与は継続されました。
	2例目は胸椎圧迫骨折の既往があり、本剤投与開始後(日付不明)胸椎を再骨折した症例です。検査で腎機能障害(クレアチニン及び血中尿素窒素上昇)も認められました。患者は本剤の服用を中止しました。報告時点で事象は軽快しております。
上肢骨折 (2例2件)	1例目は本剤投与開始後(日付不明)、転んだ際に手首を骨折した症例です。倦怠感及び帯状疱疹を併発し、微熱及び帯状疱疹に伴う顔面腫脹も認められました。骨折、倦怠感及び帯状疱疹は治療により回復しました。
	2例目は本剤投与開始後(日付不明)、犬に引っ張られて転んだことで右肩を骨折した症例です。手術により回復し、退院しました。本剤投与は完了予定です。
骨折 (1例1件)	本症例はこれまで転倒を何度も繰り返している患者で、本剤投与開始7~8週後に骨折しました。事象の転帰は未回復です。
血圧上昇	
血圧上昇 (5例5件)	1例目は心室性期外収縮及び動悸を重篤な副作用として併発した症例で、第2回及び第3回中間報告に心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。
	2例目は本剤投与開始5日後に血圧が約200 mmHgに上昇した症例です。血圧のベースライン値は140/80 mmHgでした。以前から服用していたカルシウム拮抗剤及びアンジオテンシンⅡ受容体阻害剤に、βブロッカーが追加されました。その1週間後、血圧は低下し、150-160 mmHgで安定しました。

死亡症例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>3例目は高血圧の既往があり、本剤投与開始当日、収縮期血圧が200 mmHgまで上昇し、頭痛と吐き気を訴えた症例です。本剤投与開始前の血圧は130/78 mmHg及び182/90 mmHgでした。アムロジピンが投与され、本剤は休薬されました。その後、本剤投与は再開されましたが、吐き気と頭痛のため再び中止されました。本事象の転帰は不明です。</p> <p>4例目は第4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>下部</u>）。</p> <p>本症例は糖尿病及び肝臓の既往があります。本剤投与開始2日目に血圧がベースラインの112/61 mmHgから175/88 mmHgに上昇し、頭痛及びふらつきを併発しました。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202/105 mmHgに上昇したため、アムロジピンベシル酸塩5 mgを投与しました。1週間後に血圧は139/89 mmHgとなり回復しました。検査の結果、副腎腫瘍及び腎動脈狭窄の兆候は認められませんでした。臨床検査でも、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、アルドステロン及び副腎皮質刺激ホルモンはいずれも基準値内でした。</p> <p>5例目は高血圧症の既往があり、本剤投与開始後、血圧が徐々に上昇した症例です。喫煙歴、週3日でウイスキー水割り5～6杯程度の飲酒歴があります。覚醒剤使用による数度の逮捕歴があり、出所約2ヵ月後に本剤投与を開始しました。以前よりアムロジピンを服用しており、本剤服用前の血圧は安定していました。血圧がベースライン値の147/92 mmHgから、本剤服用開始25日後には176/110 mmHgとなりました。降圧剤がアムロジピンからイルベサルタン/アムロジピン配合剤に変薬されました。1ヵ月後、血圧は155/91 mmHgとなり、回復しました。</p>
高血圧 (2例2件)	<p>1例目は上室性期外収縮発現症例として記載済みです。</p> <p>2例目は第4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>
トランスアミナーゼ上昇	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3例3件)	<p>1例目は本剤投与開始36日後にALT及びASTが上昇した症例です。本剤投与開始13日目、ALT及びASTがそれぞれベースライン値の211 IU/L、203 IU/Lから127 IU/L、109 IU/Lに低下しました。27日目はそれぞれ171 IU/L、166 IU/Lで、36日目は225 IU/L、206 IU/Lでした。その3週間後は260 IU/L、344 IU/Lで、さらに2週間後は223 IU/L、231 IU/Lでした。その2週間後、本剤投与は完了しました。投与完了の翌週はそれぞれ285 IU/L、310 IU/Lでした。本事象は未回復です。</p> <p>2例目は第4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例目は第4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>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3例3件)	<p>1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1例目として記載済みです。</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例目として記載済みです。</p> <p>3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3例目として記載済みです。</p>

死亡症例及び4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 (3例4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、第2回、第3回及び第4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例目は血圧上昇発現症例の1例目として記載済みです。</p> <p>3例目は本剤投与開始1ヵ月後にECGで不整脈が認められた症例です。QT延長は認められませんでした。期外収縮に加えて三段脈および心室性期外収縮が認められました。また、4～5日間吐き気を覚えました。経過観察のため入院し、本剤投与は継続されました。24時間ホルター心電図検査が施行されましたが、不整脈は認められませんでした。心臓内科でも特に異常所見は認められず、QTも問題となる延長は認められませんでした。何の症状もなく、状態も安定していたので退院しました。</p>
上室性期外収縮 (1例1件)	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、第3回及び第4回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
期外収縮 (1例1件)	本症例は心室性期外収縮発現症例の3例目として記載済みです。
脳出血	
脳幹出血 (1例1件)	<p>本症例は第4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>）。</p> <p>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。<u>塩酸ニカルジピンによる血圧管理にて症状が安定し、リハビリ療法を開始しました。頭部CTで血腫は吸収傾向にあることが確認されました。</u>患者には高血圧及び糖尿病の既往があります。</p>
小脳出血 (1例1件)	本症例は急性肝不全、急性腎障害、細菌性腸炎及び細菌性腹膜炎を併発した死亡症例として記載済みです。
脳出血 (2例2件)	<p>1例目は肝硬変の患者で、本剤投与開始約2週間目に脳出血を発症し、入院しました。既往歴は肝硬変以外不明で、併用薬も不明です。本事象の転帰は回復です。</p> <p>2例目は本剤投与開始31日後に脳出血を発症し、神経内科に入院した症例です。既往歴及び併用薬は不明です。事象は麻痺を少し残し回復し、退院しました。本剤投与は完了されました。</p>
被殻出血 (1例1件)	<p>本症例は第4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>）。</p> <p>本症例は本剤投与開始64日目に左被殻出血を発現しました。呂律が回らず、<u>右手の動かしづらさがありました。</u>本剤投与は<u>投与開始9週目に中止され、緊急血管形成術が施行されました。</u>肝性脳症及び糖尿病を合併し、<u>右P-Vシャント術施行、構音障害、脳梗塞、高血圧、てんかん、くも膜下出血及び水頭症の既往があり、喫煙歴があります。</u>併用被疑薬として、シロスタゾール、<u>ラクツロース、酸化マグネシウム及びアムロジピン</u>があげられています。<u>血腫の増大を認めないため、高血圧性、抗血小板薬内服での出血と判断されました。</u>降圧剤が処方され、<u>リハビリ療法が継続されました。</u>症状の増悪は認められませんが、<u>中等度の失語が残存し、右上下肢不全麻痺が認められました。</u></p>

死亡症例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
食道静脈瘤出血 (4例5件)	1例目は第2回及び第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、本剤投与開始72日目に食道静脈瘤破裂により吐血して入院しました。緊急内視鏡的静脈瘤結紮術が施行され、輸血が数回行われました。本剤は中止され、事象は回復しました。9日後、事象の再発はなく、本剤投与は再開されました。その後、患者は退院しました。
	3例目は第4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> ）。 本症例は肝硬変の患者で、本剤投与開始5日目に食道静脈瘤が破裂し出血しました。翌日本剤投与を中止し、止血及び輸血の処置により回復しました。
	4例目は第4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> ）。 本症例は食道静脈瘤破裂及び肝硬変の既往がある患者で、 <u>本剤投与開始19日後に食道静脈瘤出血を発現しました</u> 。緊急結紮術を施行、追加で食道静脈瘤硬化療法が施行されました。本剤は入院中に5日間休薬されました。本剤投与再開後、事象は回復しました。
胃腸出血	
胃腸出血 (2例2件)	1例目は第4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例目は第4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、本剤投与開始63日後に黒色便及び消化管出血を発現しました。 <u>胃潰瘍及び肝硬変の既往はありません。血液検査で貧血（赤血球数 $329 \times 10^4/\mu\text{L}$、ヘモグロビン 11.0 g/dL）が認められました</u> 。ボノプラザンフマル酸塩が投与されました。内視鏡検査により、 <u>ステージ1の胃潰瘍（重篤な副作用として併発）が認められ、スクラルファート水和物が投与されました</u> 。止血しましたが、本剤の投与は中止されました。黒色便は消失し、 <u>胃潰瘍は軽快しました</u> 。患者は <u>ヘリコバクター・ピロリ感染が確認されています</u> 。本剤投与再開10日後の内視鏡検査にて胃潰瘍癒痕が確認されました。貧血の転帰は回復（赤血球数 $450 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 14.5 g/dL ）です。
出血性胃潰瘍 (2例2件)	1例目は第4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例目は第4回中間報告書に胃出血発現症例として記載済みです。追加情報を以下に示します（ <u>下線部</u> ）。 本症例は肝硬変及び高血圧を合併しており、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。 <u>内視鏡的止血術及び点滴療法が施行されました</u> 。その後、胃出血は回復し、本剤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。
発疹	
薬疹 (2例2件)	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2回及び第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。

死亡症例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
発疹 (1例1件)	本症例は第4回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
多形紅斑 (1例1件)	<p>本症例は、第3回及び第4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>本症例は本剤投与開始8週目に全身性皮膚疹（後日、多形紅斑様薬疹と診断）を発現しました。本剤投与は中止され、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投与により回復しました。<u>患者には皮膚疾患の既往はなく、副作用歴、アレルギー歴、飲酒・喫煙歴もありません。</u></p>
カリウム値上昇	
血中カリウム増加 (3例3件)	1例目は第2回及び第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例目は腎機能障害発現症例の5例目として記載済みです。
	3例目は腎機能障害発現症例の8例目として記載済みです。
高カリウム血症 (1例1件)	<p>本症例は本剤投与開始5週週目に血中カリウムがベースラインの4.6 mEq/Lから7.3 mEq/Lに上昇しました。また、徐脈、eGFR低下及びQT延長を併発しました。心拍数はベースラインの63/分から51/分に低下しました。QTc間隔はベースラインの440 msecから457 msecに延長し、eGFRは49.8 mL/minから37.3 mL/minに低下しました。心エコーでは異常は認められませんでした。入院し、グルコース・インスリン療法が施行されました。本剤投与は中止され、カリウム値が5.1 mEq/Lとなり、高カリウム血症は回復しました。なお、患者は高血圧の治療のため、スピロラクトン、シルニジピン及びロサルタンを服用しています。</p>
蜂巣炎 (4例4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例目は腎機能障害発現症例の2例目として記載済みです。
	3例目は第2回及び第4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>4例目は第4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>本症例は本剤投与開始45日後、右下腿蜂巣炎に罹患したため入院しました。<u>血液培養でStreptococcus agalactiae陽性となり、菌血症と診断されました。患者は入院し、抗生物質の点滴投与により蜂巣炎及び菌血症は回復しました。その後事象の再発もなく、本剤投与は完了しました。</u></p>
肝性脳症 (4例4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（下線部）。</p> <p>本症例は肝性脳症の既往がある肝硬変の患者で、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、事象は16日後に回復しました。</p>
	<p>2例目はシタグリブチン、フロセミド及びラベプラゾールを併用している肝硬変の患者で、本剤投与開始29日後に肝性脳症を発症しました。少量の腹水が認められました。人血清アルブミン、肝不全用アミノ酸製剤及び利尿剤が投与されました。その後（日付不明）血圧上昇が発現し、本剤投与は中止されました。腹水及び肝性脳症は回復しました。</p>
	<p>3例目は肝硬変の患者で、本剤投与開始45日後に肝性脳症を発症し、貧血も認められました（日付不明）。本剤投与は中止され、入院しました。入院中に肝性脳症は回復しました。</p>

死亡症例及び4件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	4例目は肝硬変の患者で、本剤投与開始4日後に肝性脳症を発症しました。患者は食事もできないような状態であり、入院しました。本剤の服用は中止されました。Child-pugh分類はAからBにグレードアップしていました。肝不全用アミノ酸製剤及び亜鉛が投与されました。本事象は未回復です。

表2. ハーボニー市販直後調査期間（2015年9月1日～2016年1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	5	9
貧血	2	6
播種性血管内凝固	1	1
リンパ節症	2	2
心臓障害	21	33
不整脈	1	4
心房細動	2	2
第一度房室ブロック	1	1
徐脈	2	2
心不快感	0	1
うっ血性心不全	2	2
期外収縮	1	1
心筋梗塞	1	1
動悸	3	9
洞性頻脈	1	1
ストレス心筋症	2	2
上室性期外収縮	1	1
頻脈	0	1
心室性期外収縮	4	5
耳および迷路障害	3	7
耳不快感	0	3
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	4	20
眼の異常感	0	3
加齢黄斑変性	1	1
眼精疲労	0	2
眼刺激	0	1
眼痛	0	2
眼瞼浮腫	1	1
流涙増加	0	1
網膜出血	1	1
閃輝暗点	0	1
ぶどう膜炎	1	1
霧視	0	1
視力低下	0	2
一過性視力低下	0	1
視力障害	0	2
胃腸障害	23	161
腹部不快感	0	8
腹部膨満	0	5
腹痛	0	1
下腹部痛	0	1
上腹部痛	0	8
腹水	2	2
口唇炎	0	1
便秘	2	15
下痢	1	16

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
消化不良	0	5
嚥下障害	0	1
腸炎	1	1
心窩部不快感	0	1
おくび	0	2
変色便	0	6
硬便	0	1
軟便	0	1
排便回数増加	0	2
胃潰瘍	1	1
出血性胃潰瘍	2	2
胃腸障害	0	1
胃腸出血	2	2
胃食道逆流性疾患	0	2
口の感覚鈍麻	0	1
腸閉塞	2	2
メレナ	1	1
悪心	1	36
食道静脈瘤出血	5	5
食道炎	0	1
口腔内不快感	0	2
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	9
舌変色	0	1
嘔吐	3	15
一般・全身障害および投与部位の状態	15	84
無力症	1	3
胸部不快感	0	3
悪寒	0	2
死亡	2	2
顔面浮腫	1	3
疲労	1	8
異常感	0	1
熱感	0	1
歩行障害	1	3
低体温	1	1
治癒不良	0	1
倦怠感	2	23
浮腫	1	3
末梢性浮腫	0	2
疼痛	0	1
末梢腫脹	1	2
先行疾患の改善	0	1
発熱	3	23
突然死	1	1
肝胆道系障害	3	8
急性肝不全	1	1
肝機能異常	1	2
肝壊死	1	1
高ビリルビン血症	0	2
肝障害	0	2

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
感染症および寄生虫症	21	38
菌血症	1	1
蜂巣炎	4	4
細菌性腸炎	1	1
ノロウイルス性胃腸炎	1	1
ヘリコバクター感染	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	1	2
易感染性亢進	1	1
クレブシエラ性菌血症	1	1
鼻咽頭炎	0	10
口腔ヘルペス	0	1
細菌性腹膜炎	1	1
咽頭炎	1	1
肺炎	2	2
腎盂腎炎	3	3
鼻炎	0	1
敗血症	2	2
副鼻腔炎	0	1
尿路感染	0	1
外陰部腔カンジダ症	0	1
傷害、中毒および処置合併症	12	12
圧迫骨折	3	3
転倒	1	1
骨折	1	1
頭部損傷	1	1
半月板損傷	1	1
脊椎圧迫骨折	1	1
胸椎骨折	2	2
上肢骨折	2	2
臨床検査	30	124
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	10
アミラーゼ増加	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	8
血中アルブミン増加	0	1
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	8
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	5
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
血圧低下	0	1
血圧上昇	5	9
血中ナトリウム減少	0	1
血中トリグリセリド増加	0	2

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
血中尿素増加	0	2
血中尿酸増加	0	7
体温低下	0	1
C-反応性蛋白増加	1	2
心機能検査異常	0	1
心電図異常	0	1
心電図QT延長	2	4
心電図RR間隔延長	1	1
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	1	5
ヘモグロビン減少	0	5
心拍数増加	1	1
免疫抑制剤濃度増加	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	2
低比重リポ蛋白増加	0	5
好中球数減少	1	2
血小板数異常	0	1
血小板数減少	3	7
プロトロンビン量減少	0	1
赤血球数減少	0	1
体重減少	0	2
体重増加	1	3
白血球数減少	0	1
代謝および栄養障害	8	33
アシドーシス	1	1
食欲減退	2	19
脱水	0	2
電解質失調	0	1
栄養補給障害	1	1
体液貯留	0	1
高カルシウム血症	0	1
高コレステロール血症	0	1
高カリウム血症	1	1
高尿酸血症	0	1
低血糖	2	2
低カリウム血症	0	1
低ナトリウム血症	1	1
筋骨格系および結合組織障害	3	18
関節痛	0	6
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
四肢痛	0	1
横紋筋融解症	2	2

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
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）	4	6
結腸癌	1	1
皮膚血管腫	0	2
リンパ腫	2	2
肝転移	1	1
神経系障害	19	85
脳幹出血	1	1
小脳出血	1	1
脳出血	2	2
脳梗塞	2	2
浮動性めまい	2	22
体位性めまい	0	1
頭痛	2	31
肝性脳症	4	4
感覚鈍麻	0	2
筋緊張低下	0	1
片頭痛	0	2
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	4
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	2	14
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	2
不眠症	0	5
易刺激性	0	1
気力低下	0	1
被害妄想	0	1
腎および尿路障害	17	37
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
頻尿	0	3
腎障害	0	1
腎機能障害	15	27

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	33
無気肺	0	1
息詰まり感	0	1
咳嗽	0	12
呼吸困難	1	2
間質性肺疾患	2	2
鼻閉	0	1
口腔咽頭痛	0	4
咽頭の炎症	0	1
胸水	0	1
誤嚥性肺炎	2	2
呼吸異常	0	1
鼻漏	0	2
くしゃみ	0	2
咽喉刺激感	0	1
皮膚および皮下組織障害	7	55
ざ瘡	0	1
脱毛症	0	5
水疱	1	2
接触性皮膚炎	0	1
薬疹	2	8
湿疹	0	2
紅斑	0	5
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	12
紫斑	0	1
発疹	1	11
全身性皮疹	0	1
皮膚色素減少	0	1
皮膚潰瘍	1	1
外科および内科処置	1	9
デンタルケア	0	1
単径部ヘルニア修復	1	1
治療中断	0	6
抜歯	0	1
血管障害	7	11
大動脈解離	2	2
潮紅	0	1
出血	0	1
高血圧	2	4
低血圧	1	1
ショック	2	2
総件数	210	798
総例数	130	415

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。