

ソバルディ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

## ソバルディ<sup>®</sup>錠 400 mg

(ソホスブビル製剤)

### 「市販直後調査」第2回中間報告

収集期間：2015年5月25日～7月24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「ソバルディ錠 400 mg」は、2015年5月25日に販売を開始し、6ヵ月間（2015年5月25日～2015年11月24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5月25日～2015年7月24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5月25日～2015年11月24日  
(販売開始後6ヵ月間)

**【推定患者数】**

販売開始から2ヵ月(2015年5月25日～2015年7月24日)に本剤が処方された推定使用患者数は、約2200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】**

本市販直後調査の累積調査期間中(2015年5月25日～2015年7月24日)、総計87例135件の副作用の報告を入手いたしました(誤飲等の特殊状況報告及び本剤を個人輸入した国内症例報告は集計から除きました)。本報告書に記載の87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、本剤との関連性が否定できないと考えられました。全87例のうち、重篤な副作用は17例28件であり、うち16例の内訳は、関節痛(1例3件)、発熱(2例2件)、急性心筋梗塞、貧血、無力症、血中ビリルビン増加、悪寒、咳嗽、死亡、食欲減退、ジスキネジア、多形紅斑、頭痛、肝癌、感覚鈍麻、低カリウム血症、腸閉塞、肝障害、倦怠感、筋力低下、悪心、口腔咽頭痛、肺炎及び発疹(各1件)でした。重篤な副作用が発現した17例のうち1例は、偶発的製品曝露を発現しましたが、特殊状況報告に該当するため、別添1の集計からは除きました。本症例でその他報告された非重篤な事象は嘔吐でした。

これら17例の重篤症例につきまして、以下の表1に要約いたします。表1に記載の17例のうち6例は第1回中間報告で報告いたしました。そのうち食欲減退及び無力症を発現した1症例は、第1回中間報告では非重篤症例として分類されたものの、第1回中間報告後に入手した追加情報により、現時点では重篤症例と判断されております。一方、血小板数減少を発現した1症例は、第1回中間報告では重篤症例として分類されたものの、第1回中間報告後に入手した追加情報により、現時点では非重篤症例と判断されております。表1に記載の残りの11症例につきましては本邦での本剤の承認後2ヵ月目に情報入手したため、第1回中間報告には含まれておりません。

表1. 重篤な副作用を発現した症例概要(2015年5月25日～2015年7月24日<sup>a)</sup>)

重篤な副作用	症例概要
貧血	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。
低カリウム血症	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。
肝癌	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。

重篤な副作用	症例概要
肝障害	<p>本症例は第 1 回中間報告に記載済みです。追加情報を以下に示します（下線部箇所）。</p> <p>本症例は本剤投与の開始 1 週間後より肝障害を発現しました（他の抗 C 型肝炎ウイルス薬投与は報告されておりません）。ビリルビン値は 0.5 から 1.5 へ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値は 55 から 66 へ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値は 58 から 130 へ上昇し（発現日及び検査値単位不明）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）値には変化が認められませんでした。</p> <p><u>なお、本症例は本剤投与開始以前にも同様の AST 及び ALT 値上昇が報告されておりまして（本剤投与開始の 4 ヶ月前に AST 91 U/L、ALT 190 IU/L、本剤投与開始の 2 ヶ月前に AST 95 U/L、ALT 98 IU/L）。本剤投与開始時の肝機能検査値は安定していましたが、本剤投与開始後 1 週間で投与は中止されました。睡眠薬の過量服薬後、入院し（日付不明）、AST 及び ALT 値は再び上昇しました（AST 71 IU/L、ALT 181 IU/L）。入院後本剤の再投与が開始され、投与中止期間は総計で 1 週間でした。その後（以降、日付不明）、AST 及び ALT 値は下がり（AST 33 U/L、ALT 71 IU/L、更に AST 19 U/L、ALT 33 IU/L）ウイルス消失となったため、本剤の服用を中止しました。ALT 値は正常値範囲内に減少し、肝障害の転帰は軽快と報告されました。</u></p>
食欲減退及び無力症	<p>本症例は第 1 回中間報告では非重篤症例として副作用一覧のみに記載しましたが、その後入手した追加情報（下線部箇所）から重篤と判断しました。</p> <p>本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始 5 日後に非重篤な便秘、開始 12 日後に非重篤な掻痒感を発現しました。<u>本療法の開始 14 日目にめまい及び無力症を、開始 1 ヶ月後に食欲減退を、開始 1.5 ヶ月後に発疹を発現しました。発疹は、掻痒感から左手首を掻き毟ることで発生し、出血もしているのご家族から連絡がありました。発疹発現の 4 日後より食欲減退及び無力症が悪化し（いずれも重篤事象と判断）、発疹発現の 8 日後より入院しました。便秘、掻痒感、発疹、食欲減退、体力低下、めまいの転帰は未回復です。</u></p>
嘔吐（非重篤事象）	<p>本症例は第 1 回中間報告では販売開始 1 ヶ月（6 月 25 日）以降に受領した副作用に関する情報として記載しました。</p> <p>慌てて本剤を服用しようとした患者様が乾燥剤を誤飲したことによる嘔吐の報告を受けました。嘔吐が持続したため内視鏡検査が行われ、検査中に食道から乾燥剤が除去されました。乾燥剤の除去後、嘔吐は回復しました。本症例は本剤の服用時におきた乾燥剤誤飲に関する唯一の報告であり、第 1 回中間報告において、収集期間以降に受領した副作用に関する情報として既にご報告いたしました。本症例に基づき、弊社では乾燥剤誤飲の再発防止のための措置として、本剤のシート状乾燥剤への切り替えを予定しており、現在医療関係者並びに患者様を対象とした注意喚起リーフレットを配布しております。</p>

重篤な副作用	症例概要
筋力低下、感覚鈍麻及び発疹	本症例では、本剤とリバビリンの併用療法の開始翌日より両足に発疹が発現し、両足のしびれにより車椅子の対応となりました。下肢の脱力により正座すると立てなくなりました。本療法の開始 3 日後、生活保護で一人暮らしということから入院しました。(以降、日付不明) ソバルデイの投与中止を検討しましたが、投与後すぐに肝機能は改善しており、また本症例の強い希望により投与継続となりました。ひとまずリバビリンを 1 錠減量し経過観察となりました。入院後、症状が安定し、CRP も問題なく推移し、発疹、四肢のしびれはかなり回復しました。下肢の脱力(正座すると立てない)は回復しました。
腸閉塞	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始後、腸閉塞を発現し、他院に入院しました。その後本剤の再投与を開始し、退院しました。転帰は不明です。
悪心及び発熱	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始 8 日後、発熱(38.1℃)及び悪心を発現しました。本症例は本療法開始前から入院していましたが、念のため入院を延長することとなりました。肺炎等の症状、感染徴候なく、対応療法としてクーリングを施行しました。発熱及び悪心の発現から 2 日後、体温は下がり、悪心等の副作用も消失しました。発熱及び悪心は回復しました。
ジスキネジア	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始 14 日後、外来にて HCV RNA 減少という検査結果を聞き、大量に飲酒しました。その 3 日後より不随意運動を発現しました。本症例は以前にも飲酒後に不随意運動を発現していましたが、本療法は中止となり再開の見込みはありませんが、入院、禁酒、本剤投与中止後、不随意運動は速やかに消失しました。
多形紅斑	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始前から紅斑のような症状があった症例で、併用投与の開始 2 週間以内に多形紅斑を発現しました。セレスタミンと軟膏の投与により、多形紅斑は軽快しました。
急性心筋梗塞	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始 2 週間後に非重篤な貧血を発現したためリバビリンを 2 日で 1000 mg (1 日目 600 mg + 2 日目 400 mg) に減量しました。本療法の開始 1 ヶ月後にごく軽度の急性心筋梗塞を発現しました。本症例には 2 回の急性心筋梗塞の既往歴がありました。リバビリンは更に 400 mg/日へ減量され(本剤に対する処置は報告されておりません)、カテーテルが施行されました。急性心筋梗塞は回復しましたが、貧血は未回復です。
悪寒、頭痛、倦怠感、発熱、口腔咽頭痛、咳嗽及び関節痛	本症例は本剤とリバビリンの併用療法を午前より開始し、午後から頭痛、悪寒、風邪様症状を発現し、CRP 上昇が認められました。本療法の開始 2 日後、倦怠感、咽頭痛、咳を発現し、体温は 37℃ でした。本療法の開始 7 日後、関節痛(手首の腫れ)を発現し、偽通風の可能性ありと診断され、ピロリン酸カルシウムが検出されました。整形外科にて加療中で、アセトアミノフェンが投与されました。本療法の開始 8 日後に前腕痛を、開始 9 日後に膝痛を発現しました。体温は 38.4℃、CRP は 16.9、本剤投与を中止し、転帰は未回復です。
肺炎	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始 6 日後に白血球 19000/ $\mu$ L の異常上昇を確認、画像にて間質性肺炎が疑われ入院し、本療法は中止されました。その後、間質性肺炎ではなかったとのことで、本剤の投与を再開しました。(リバビリンについては不明です)。本療法の開始 13 日後に市中肺炎と診断され、他症状はありませんでした。

重篤な副作用	症例概要
死亡（殺害された可能性が収集期間後に報告されました） <sup>b</sup>	本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始 37 日後に死亡が報告されました。本症例は肝硬変、代償不全への罹患は認められず、死亡の 12 日前の肝機能検査値は正常でした（AST 34 IU/L、ALT 24 IU/L）。本報告書の収集期間後に得られた追加情報によりますと、本症例は覚醒剤の使用による服役歴があることが判明しました。本症例は殺害された可能性がありますが、死因及び剖検の有無については情報が得られなかったため不明です。なお、報告者により因果関係は否定されております。
脛骨骨折	本症例は本剤投与開始後（投与日数不明）、自転車で走行中にカーブで軽自動車と接触し転倒。救急車にて整形外科病院に運ばれ、右脛骨高原骨折で入院しました。転帰は不明です。
血中ビリルビン増加	本症例は体質性黄疸で、本剤とリバビリンの併用療法の開始 1 週間目に血中ビリルビンが投与開始時の 2 mg/dL から 6 mg/dL まで上昇しました。本療法継続にて、血中ビリルビンは 4 mg/dL まで低下しました（日付不明）。現在もヘモグロビン減少は認められず、現状維持で経過観察中です。

<sup>a</sup> 血小板数減少を発現した 1 症例は、第 1 回中間報告では重篤症例として分類されたものの、第 1 回中間報告後に入手した追加情報により現時点では非重篤症例と判断され、本表中には記載しておりません。

<sup>b</sup> 殺害された可能性の事象は収集期間後に報告されたため別添 1 には掲載しておりません。

#### 【別添 1】

ソバルディ市販直後調査期間（2015 年 5 月 25 日～7 月 24 日）に収集された副作用一覧

以上

別添1 ソバルディ市販直後調査期間(2015年5月25日～2015年7月24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>7</b>
貧血	1	7
<b>心臓障害</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
急性心筋梗塞	1	1
動悸	0	1
<b>眼障害</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
眼の異常感	0	1
眼充血	0	1
<b>胃腸障害</b>	<b>2</b>	<b>21</b>
腹部不快感	0	2
上腹部痛	0	1
便秘	0	1
下痢	0	2
消化不良	0	1
嚥下障害	0	3
腸閉塞	1	1
悪心	1	6
嘔吐	0	4
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>6</b>	<b>14</b>
有害事象	0	1
無力症	1	1
悪寒	1	1
死亡	1	1
倦怠感	1	6
発熱	2	4
<b>肝胆道系障害</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
高ビリルビン血症	0	1
黄疸	0	1
肝障害	1	1
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
带状疱疹	0	2
鼻咽頭炎	0	3
肺炎	1	1
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
脛骨骨折	1	1
<b>臨床検査</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1
血中ビリルビン増加	1	6
C-反応性蛋白増加	0	1
ヘモグロビン減少	0	6
血小板数減少	0	1
白血球数増加	0	1
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
食欲減退	1	6
高尿酸血症	0	1
低カリウム血症	1	1
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
関節痛	3	4
背部痛	0	1
筋力低下	1	1
筋肉痛	0	1
<b>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)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
肝癌	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>神経系障害</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
浮動性めまい	0	3
ジスキネジア	1	1
頭痛	1	6
感覚鈍麻	1	1
失神	0	1
<b>精神障害</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
不眠症	0	2
<b>腎および尿路障害</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
着色尿	0	2
蛋白尿	0	1
腎機能障害	0	2
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
息詰まり感	0	1
咳嗽	1	1
呼吸困難	0	1
口腔咽頭痛	1	1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>2</b>	<b>23</b>
脱毛症	0	1
皮膚症状	0	1
皮膚炎	0	1
薬疹	0	1
多形紅斑	1	1
そう痒症	0	7
紫斑	0	2
発疹	1	9
<b>総件数</b>	<b>28</b>	<b>134</b>
<b>総例数</b>	<b>17</b>	<b>86</b>

- ・MedDRA/J 18.0の器官別大分類及び基本語で集計した。
- ・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)は除いた。
- ・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いたが、症例として重篤であれば重篤症例の総例数に含めた。
- ・本剤を個人輸入した国内症例報告は除いた。
- ・中外製薬から入手した情報を含む。