

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[®]錠 400 mg

(ソホスブビル製剤)

「市販直後調査」第4回中間報告

収集期間：2015年5月25日～9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4ヵ月間（2015年5月25日～2015年9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4ヵ月(2015年5月25日～2015年9月24日)に本剤が処方された推定使用患者数は、約8600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】

累積調査期間中(2015年5月25日～2015年9月24日)、総計244例418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及び外国症例(本剤を個人輸入した国内症例)報告は集計から除いております]。本報告書に記載の244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244例のうち、重篤な副作用は53例91件であり、これらのうち、2件以上の発現が認められた重篤な副作用(31症例、うち1例は死亡)につきまして、表1に示します。内訳は、貧血(11件:ヘモグロビン減少6件[うち2件は同一症例]、貧血3件及び溶血性貧血2件)、高ビリルビン血症(6件:高ビリルビン血症4件、血中ビリルビン増加及び血中非抱合ビリルビン増加各1件)、関節痛(4件:うち3件は同一症例)、骨折(3件:足骨折、大腿骨骨折及び脛骨骨折が各1件)、下痢(3件)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、糸球体濾過率減少、吐血、頭痛、高カリウム血症、低カリウム血症、意識消失、倦怠感、肺炎及び発熱(各2件)でした。

表1. 2件以上の発現が認められた重篤な副作用(2015年5月25日～2015年9月24日)

重篤な副作用	症例概要
貧血	
ヘモグロビン減少 (5例6件)	<p>1例目は糸球体濾過率減少及び高カリウム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。追加情報を以下に示します(下線部)。</p> <p>本剤とリバビリンの併用療法開始2週間後、ヘモグロビン値が10.9 g/dLから7.8 g/dLまで減少し、eGFR値も37.3から24(単位不明)まで減少したため、リバビリンの投与を中止し、本剤を隔日投与に減量しました。更に4週間後、高カリウム血症を発現しeGFR値も23.1(単位不明)まで減少したため、本剤の投与を中止しました。糸球体濾過率減少の転帰は未回復、高カリウム血症の転帰は回復、ヘモグロビン減少の転帰は不明です。</p> <p>2例目は胃静脈瘤出血、吐血、血中非抱合ビリルビン増加及び先天性ビリルビン代謝異常(体質性黄疸増悪)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>

重篤な副作用	症例概要
	<p>3例目はヘモグロビン減少及び狭心症を重篤な副作用として併発した症例です。本剤とリバビリンの併用療法開始前（日付不明）のヘモグロビン値は9.4 g/dLでした。本療法開始後（日付不明）のヘモグロビン値は11.4 g/dLであり、狭心症精査を目的として他院へ転院しました。</p> <p>本療法開始3週間後、ヘモグロビン値が8.9 g/dLまで低下し、翌週には7.3 g/dLまで低下したのでリバビリンを休薬しました（本剤の投与に対する措置は不明）。RCC-LRを4単位施行することにより、輸血の30日後にはヘモグロビン値は9.0 g/dLとなり、ヘモグロビン減少は軽快しました。</p> <p>患者希望によりリバビリン投与を再開しましたが（本剤の投与に対する措置は不明）、14日後にヘモグロビン減少が再発しました。更に1週間後、ヘモグロビン値が4.9 g/dLまで低下していたため、RCC-LRを6単位施行し、翌日リバビリンを再度休薬しました（本剤の投与に対する措置は不明）。輸血の2日後、ヘモグロビン減少は軽快し、翌日リバビリンの1日あたりの投与量を400 mgから200 mgへ減量し、投与を再開しました（本剤の投与に対する措置は不明）。3日後（本療法開始から12週間後）、本療法を終了しました。狭心症の転帰は不明です。</p> <p>4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>5例目は本剤とリバビリンの併用療法開始11日後にヘモグロビン値が10.5 g/dLに低下し、本療法開始26日後に7.7 g/dLまで低下した症例です。3単位の輸血を施行することにより、本療法開始47日後にヘモグロビン値は10.5 g/dLまで回復しました。本療法は継続中です。</p>
貧血 (3例3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（下線部）。</p> <p>本剤とリバビリンの併用療法開始17日後にヘモグロビン値が8.9 g/dL（本療法開始前の値は不明）で貧血と診断された症例です。リバビリンの投与量を600 mgから400 mgへ減らしましたが、本剤の投与は継続しました。<u>貧血発現から6日目に入院しました（ヘモグロビン値9.3 g/dL）。輸血を受け、経過観察中です。転帰は軽快です。</u></p> <p>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。</p>
溶血性貧血 (2例2件)	<p>1例目は本剤とリバビリンの併用療法開始7日後にヘモグロビン値が14.5 g/dLから12.5 g/dLまで低下、間接ビリルビンが1.2 mg/dLから4.3 mg/dLまで上昇した症例です（血中非抱合ビリルビン増加は非重篤）。リバビリンの投与を800 mgから400 mgへ減量しました。その2日後のヘモグロビン値は10.4 g/dLでした。事象発現の6日後、間接ビリルビン値は1.5 mg/dLとなり、血中非抱合ビリルビン増加の転帰は回復しましたが、ヘモグロビン値は11.1 g/dLで溶血性貧血の転帰は未回復です。</p> <p>2例目は本剤とリバビリンの併用療法開始1週間後にビリルビン値が0.8 mg/dLから2.9 mg/dLまで上昇し、この検査の結果（間接ビリルビン値のみ上昇）に基づき溶血性貧血と診断された症例です。リバビリンの投与は中止されましたが、本剤の投与に対する措置は不明です。発現から7日後、貧血は軽快し、リバビリン投与を3錠/日で再開しました（開始時投与量は不明）。本剤の投与に対する措置は不明です。</p>
高ビリルビン血症	
高ビリルビン血症 (4例4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
	<p>3例目は本剤とリバビリンの併用療法開始9日後に総ビリルビン値が1.4 mg/dLから3.1 mg/dLに上昇した症例です。他の肝機能マーカーに変化はみられず、自覚症状もありませんでしたので、経過観察としました。2週間後の外来時の総ビリルビン値は2.4 mg/dLとなり、高ビリルビン血症は回復しました。</p> <p>4例目は心室細動、低カリウム血症、下痢及び尿路感染を重篤な副作用として併発した67歳女性で、病歴としてC型代償性肝硬変（Child-Pugh A）、不整脈（発作性心房細動）、三尖弁閉鎖不全症、右心不全があり、本剤とリバビリンの併用療法開始時の直近2年間で、心不全、低ナトリウム血症により2度入院している症例です。入院時の心電図検査（ECG）では不整脈は認められていません。</p> <p>本療法開始1年前からジゴキシンを投与されています。</p> <p>本療法開始時のALT、AST、ビリルビン、血中カリウムは基準値内でした。開始8日後、関節痛、下痢、食欲不振及び発熱が認められ、その5日後、体動困難となり入院し、尿路感染症と診断されました。</p> <p>食事摂取困難、栄養不良、下痢による低カリウム血症（血中カリウム値2.7 mEq/L）と、ビリルビン値上昇（4.9 mg/dL）が認められました。WBCは14,900/uL、CRPは5.18 mg/dLで、本療法を継続しつつ、抗生物質（セフトリアキソン）による治療を開始しました。翌日には解熱し、炎症反応は改善し、尿路感染症も軽快、全身状態、食思も改善傾向となり、回復基調で安定していました。その翌日、ビリルビン値は2 mg/dL以下まで低下し、血中カリウム値は2.7 mEq/L、WBCは10,200/μL、CRPは12.15 mg/dLでしたが朝に心電図検査でQT延長（484 msec）、V1～V5までのST低下が認められました。夜中に、心室細動が発現し、心肺蘇生を試みました。一旦、自己心拍を再開しましたが再度心静止となり、2時間後に死亡しました。剖検は患者拒否のため実施されませんでした。死因は、尿路感染症の悪化（過小食、下痢、運動障害、低カリウム血症）による心室細動発現であり心臓マッサージを試みましたが心停止しました。</p> <p>担当医は、心房細動、低カリウム血症、ジゴキシン内服中、QT延長が心室細動出現に関連している可能性があり、本剤及びリバビリンとの因果関係はほとんどないが否定できないとのご見解を示されています。</p>
血中ビリルビン増加 (1例1件)	1例目は本剤とリバビリンの併用療法開始翌日にビリルビン値が4.0 mg/dLとなり（ベースライン値不明）、非重篤な下痢と発熱を併発した症例です。本療法を一時的に休止しましたが、2日後には軽快しましたので、再開しました。
血中非抱合ビリルビン増加 (1例1件)	本症例はヘモグロビン減少の2例目に記載済みです。
関節痛	
関節痛 (2例4件)	1例目は関節痛、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、悪寒、頭痛、倦怠感、口腔咽頭痛、咳嗽及び発熱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。

重篤な副作用	症例概要
	2例目は関節痛と筋肉痛を重篤な副作用として併発した症例です。本剤とリバビリンの併用療法開始2日後、身体に違和感を覚えました。翌日まで、両側後頭、頸、肩、背、腰、臀部にかけて激しい筋肉痛、関節痛を覚え、睡眠も妨げられ、日常生活動作に困難を来しました。本療法開始3日後、病院外来を受診し、本人希望により、夜から本療法を休止し、レボフロキサシン水和物、ケトプロフェン及び鎮痛剤を投与しました。翌日、再受診時にも、右側の疼痛は持続（左側の疼痛は軽減）していました。開始7日後、本療法休止後も症状の改善がみられないため入院となりました。入院1週間後に症状は回復し、退院しました。本療法再開の目処はたっていません。
骨折	
足骨折 (1例1件)	本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始9日後に海岸の清掃時に右踵骨を剥離骨折した症例です。骨折の外的要因は不明です。本剤とリバビリンの投与に対する措置は不明で、骨折の転帰も不明です。
大腿骨骨折 (1例1件)	本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始6週間後に自宅で転倒し、左大腿骨転子部を骨折した症例です。手術を施行しましたが、転帰は未回復です。
脛骨骨折 (1例1件)	本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始後、自転車で走行中にカーブで軽自動車と接触して転倒し、右脛骨高原骨折した症例です。本剤とリバビリンの投与に対する措置は不明で、骨折の転帰も不明です。
下痢	
下痢 (3例3件)	<p>1例目は、本剤とリバビリンの併用療法開始から2時間後に下痢が発現し、緊急入院した症例です。CRPの上昇はみられませんが、白血球は9100/μLであり、下痢が続いたため、本剤を一時休薬しました。青年期以降、潰瘍性大腸炎の病歴がありますが、薬剤なしでコントロールできています。転帰は不明です。</p> <p>2例目は、本剤とリバビリンの併用療法開始24日後に下痢が発現し、緊急入院した症例です。酪酸菌製剤を3錠/日を分3で投与開始しました（日付不明）。本療法開始35日目、複数回の下痢が連続したため入院しました。本療法開始45日目、下痢は回復し退院しました。本療法は継続中です。</p> <p>3例目は、高ビリルビン血症の4例目に記載済みです。</p>
その他	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2例2件)	<p>1例目は、本剤とリバビリンの併用療法開始7日後に血中クレアチンホスホキナーゼが225 IU/Lから3090 IU/Lまで上昇した症例です。特段の症状はみられませんでした。本療法を休止しました。事象発現から1週間後、血中クレアチンホスホキナーゼは267 IU/Lとなり、回復しました。本療法以外の被疑薬とされたリスペリドン及びバルプロ酸ナトリウムも休薬しております。回復から9日後、本療法を再開しました。</p> <p>2例目は本剤とリバビリンの併用療法開始後（日付不明）、血中クレアチンホスホキナーゼが14,000 IU/Lまで上昇したことにより入院した症例です。担当医は心筋梗塞ではないとのご見解を示されています。本症例は1週間程、重労働に従事していたことが報告されています。経過観察中で、転帰は未回復です。</p>

重篤な副作用	症例概要
糸球体濾過率減少 (2例2件)	<p>1例目は第2及び第3回中間報告に記載済みですが、追加情報を入手しましたので以下に示します(下線部)。 本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始15日後、eGFR値が本療法開始前の51から38(単位不明)へ減少した症例です。翌日、本剤投与は継続し、リバビリンの投与量を800mgから<u>200mg</u>へ減らしました。本症例については本療法開始前から腎機能が低かったことが報告されています。<u>定期検査ではeGFR値は38を維持しており、転帰は軽快です。</u></p> <p>2例目は上記ヘモグロビン減少発現症例の1例目として記載済みです。</p>
吐血 (2例2件)	<p>1例目は上記ヘモグロビン減少発現症例の2例目として記載済みです。</p> <p>2例目は本剤とリバビリンの併用療法開始5週間後に吐血及び消化管出血が発現した症例です。治療のため他院に入院しました。本剤とリバビリンの投与に対する措置、吐血及び消化管出血の転帰は不明です。</p>
頭痛 (2例2件)	<p>1例目は上記関節痛発現症例の1例目として記載済みです。</p> <p>2例目は本剤とリバビリンの併用療法開始後(日付不明)に頭痛を発現した症例です。合併症のリウマチで処方されたジクロフェナクナトリウムを服用しましたが効きませんでした。本剤とリバビリンの投与に対する措置は不明です。</p>
高カリウム血症 (2例2件)	<p>1例目は第3回中間報告に記載済みですが、追加情報を入手しましたので以下に示します(下線部)。 本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始後、eGFR値が28.04から<u>15.57</u>(単位不明)まで低下し、本療法開始11日後には、高カリウム血症[カリウム値7.7(単位不明)]を含めた腎機能障害が認められました。補液及びGI療法を行い、本剤及びリバビリンの投与は中止しました。発現から4日後、高カリウム血症を含めた腎機能障害は回復し、<u>本療法を再開しました(日付不明)。入院から6週間後に退院しました。</u></p> <p>2例目は上記ヘモグロビン減少発現症例の1例目として記載済みです。</p>
低カリウム血症 (2例2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例目は上記高ビリルビン血症発現症例の4例目として記載済みです。</p>
意識消失 (2例2件)	<p>1例目は心疾患の持病のためペースメーカーが入っており、他院にて経過観察されていました。本剤とリバビリンの併用療法開始後(日付不明)、めまい、物忘れ及びヘモグロビン値の低下がみられました。本療法終了の数日前(日付不明)に、首の下の方にこぶができ、リンパ節と首の血管が腫れていることを感知しました。本療法終了の2日後、リンパ節と顎が腫れ、意識を消失して、病院へ救急搬送されました。その15日後、リンパ及び顎の腫れが治まらないので、耳鼻科で首のエコー撮影の予約を取りました。転帰は不明です。</p> <p>2例目は本剤とリバビリンの併用療法開始からおおよそ2ヵ月目に、飲酒後24時間意識を消失した症例です。意識回復後、経過観察のため入院しました。入院中も服薬は継続していましたが、痙攣(意識レベルの低下)が発現(日付不明)したため本療法を中止しました。痙攣及び意識レベル低下の転帰は不明です。髄液検査は実施済みで、本剤の血中濃度測定のための血清も担当医により保存されています。</p>
倦怠感 (2例2件)	<p>1例目は肝障害及びC型肝炎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例目は上記関節痛の発現症例の1例目として記載済みです。</p>
肺炎 (2例2件)	<p>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。</p>

重篤な副作用	症例概要
	<p>2例目は菌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。追加情報を入手しましたので以下に示します（<u>下線部</u>）。本症例は本剤とリバビリンの併用療法の開始4日目頃から咳が出はじめ、その3日後に肺炎に進展しました。その日は入院せず、<u>通院しているクリニックの外来において</u>抗生剤の点滴を受けました。<u>担当医は、肺炎、菌血症及び顔面ヘルペスと診断し入院を勧めましたが断られました。</u>しかし、<u>翌晩になって患者希望により入院となり、アンピシリンを投与しました。</u>入院2日後に熱は下がり、アンピシリン投与13日後、肺炎、菌血症及びヘルペスは回復しました。本剤とリバビリンに対する処置は不明です。</p>
発熱 (2例2件)	<p>1例目は悪心を重篤な副作用として併発した症例で、第2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。</p> <p>2例目は上記関節痛の発現症例の1例目として記載済みです。</p>

表2. ソバルディ市販直後調査期間（2015年5月25日～2015年9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
血液およびリンパ系障害	5	22
貧血	3	19
溶血性貧血	2	2
リンパ節症	0	1
心臓障害	6	8
急性心筋梗塞	1	1
狭心症	1	1
心房細動	1	1
動悸	1	2
頻脈	1	2
心室細動	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1
先天性ビリルビン代謝異常*	1	1
眼障害	1	6
眼の異常感	0	1
眼充血	0	1
黄疸眼	0	1
網膜出血	1	1
霧視	0	1
硝子体浮遊物	0	1
胃腸障害	11	53
腹部不快感	0	2
上腹部痛	0	1
異常便	0	1
腹水	1	1
口唇のひび割れ	0	1
大腸炎	0	1
便秘	0	2
下痢	3	7
消化不良	0	1
嚥下障害	0	5
硬便	0	1
胃静脈瘤出血	1	1
胃腸出血	1	1
吐血	2	2
腸閉塞	1	1
口唇腫脹	0	1
悪心	1	16
食道静脈瘤出血	1	1
口内炎	0	1
嘔吐	0	6
一般・全身障害および投与部位の状態	8	42
有害事象	0	1
無力症	1	3
胸痛	0	1
悪寒	1	1
不快感	0	1
疲労	0	1
異常感	0	1
全身健康状態低下	0	1
炎症	0	1
倦怠感	2	16
浮腫	0	1
末梢性浮腫	1	1
疼痛	0	1
発熱	2	9
腫脹	0	1
口渇	0	1
評価不能の事象	1	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
肝胆道系障害	5	15
肝機能異常	0	1
高ビリルビン血症	4	9
黄疸	0	2
肝障害	1	3
感染症および寄生虫症	8	18
菌血症	1	1
膀胱炎	0	1
C型肝炎	1	1
ヘルペスウイルス感染	1	1
帯状疱疹	0	3
鼻咽頭炎	0	4
肺炎	2	2
偽膜性大腸炎	1	1
腎盂腎炎	1	1
癩風	0	1
尿路感染	1	2
傷害、中毒および処置合併症	4	4
転倒	1	1
大腿骨骨折	1	1
足骨折	1	1
脛骨骨折	1	1
臨床検査	12	87
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2
血中ビリルビン増加	1	18
血中非抱合ビリルビン増加	1	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2
血中トリグリセリド増加	0	1
血中尿素増加	0	1
血中尿酸増加	0	8
C-反応性蛋白増加	0	2
糸球体濾過率減少	2	2
尿中ブドウ糖	0	1
ヘモグロビン減少	6	30
肝機能検査異常	0	2
リンパ球数減少	0	1
血小板数	0	1
血小板数減少	0	2
プロトロンビン量減少	0	1
左方移動	0	1
体重減少	0	1
白血球数増加	0	3
代謝および栄養障害	5	22
食欲減退	1	13
脱水	0	1
高カリウム血症	2	2
高尿酸血症	0	4
低カリウム血症	2	2
筋骨格系および結合組織障害	7	15
関節痛	4	7
背部痛	0	1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1
筋緊張	0	1
筋力低下	1	2
筋肉痛	1	2
頸部腫瘍	0	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）	1	1
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
神経系障害	11	42
灼熱感	0	1
脳出血	1	1
脳梗塞	1	1
意識レベルの低下	1	1
浮動性めまい	0	8
体位性めまい	1	3
構語障害	0	1
ジスキネジア	1	1
頭痛	2	17
感覚鈍麻	1	2
意識消失	2	2
記憶障害	0	1
錯感覚	0	1
痙攣発作	1	1
失神	0	1
精神障害	0	10
無感情	0	1
うつ病	0	1
抑うつ症状	0	1
不眠症	0	6
易刺激性	0	1
腎および尿路障害	1	11
着色尿	0	3
膀胱炎様症状	0	1
頻尿	0	1
蛋白尿	0	1
腎障害	0	1
腎機能障害	1	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	6
息詰まり感	0	1
咳嗽	1	1
呼吸困難	0	1
鼻出血	0	1
口腔咽頭痛	1	1
呼吸不全	1	1
皮膚および皮下組織障害	2	49
脱毛症	0	1
皮膚症状	0	2
薬疹	0	2
湿疹	0	2
多形紅斑	1	1
多汗症	0	1
そう痒症	0	13
紫斑	0	2
発疹	1	24
汗の変色	0	1
血管障害	0	6
潮紅	0	1
ほてり	0	2
高血圧	0	2
蒼白	0	1
総件数	91	418
総例数	53	244

MedDRA/J 18.0の器官別大分類及び基本語で集計しました。

*「先天性ビリルビン代謝異常」は「体質性黄疸憎悪」として報告された事象です。

・本剤を個人輸入した症例は、外国症例として扱い本集計から除きました。

・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。

・中外製薬株式会社及びMSD株式会社から入手した情報を含めました。