

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3回中間報告

収集期間：2015年5月25日～8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3ヵ月間（2015年5月25日～2015年8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3ヵ月(2015年5月25日～2015年8月24日)に本剤が処方された推定使用患者数は、約4900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8月24日)、総計157例255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157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157例のうち、重篤な副作用は31例54件であり、内訳は、貧血及びヘモグロビン減少(各3件)、関節痛(1例3件)、糸球体濾過率減少、高ビリルビン血症、高カリウム血症、倦怠感、肺炎及び発熱(各2件)、骨折(足骨折と脛骨骨折が各1件)、急性心筋梗塞、無力症、菌血症、血中非結合ビリルビン増加、脳梗塞、悪寒、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、咳嗽、食欲減退、下痢、体位性めまい、ジスキネジア、多形紅斑、胃静脈瘤出血、吐血、頭痛、肝癌、C型肝炎、感覚鈍麻、先天性ビリルビン代謝異常、腸閉塞、肝障害、筋力低下、悪心、食道静脈瘤出血、口腔咽頭痛、発疹、腎機能障害、網膜出血及び評価不能の事象(各1件)でした。

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(15症例)につきまして、表1に示します。

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8月24日)

重篤な副作用	症例概要
貧血 (3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、本剤の投与に対する措置は不明です。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。転帰は未回復です。
	3例目は本剤とリバビリンの併用療法開始時から1週間以内にヘモグロビン値が12.1 g/dLから9.9 g/dLへ減少し、貧血と診断された症例です。心疾患(詳細不明)も合併しており入院しました。リバビリンの投与量を減らしました(用量不明)が、本剤の投与に対する措置は不明です。転帰は不明です。
ヘモグロビン減少 (3件)	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す。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軽快、ヘモグロビン減少の転帰は不明です。

重篤な副作用	症例概要
	<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す。本症例は先天性ビリルビン代謝異常があり、本剤とリバビリンの併用療法の開始3年前に食道静脈瘤破裂及び吐血の既往があります。本療法開始3週間後、間接ビリルビン値は開始時の1.7 mg/dLから3.7 mg/dLへ上昇し、ヘモグロビン値は14.0 g/dLから11.0 g/dLへ減少し、体質性黄疸増悪が認められました。1週間後、ビリルビン値上昇（間接優位）及び体質性黄疸は軽快しました。本療法開始45日後、胃静脈瘤破裂及び吐血が認められ入院し、本剤及びリバビリンを1日間休薬しました。翌日、上部消化管内視鏡を実施した結果、胃内に血液が認められたため胃静脈瘤破裂が疑われましたが、出血は認められなかったため胃静脈瘤破裂及び吐血は回復と判断されました。また、ヘモグロビン減少は本療法再開2日後に回復しました。</p> <p>3 例目は本剤とリバビリンの併用療法開始4週間後、ヘモグロビン値が7.3 g/dLに減少した（本療法開始前の値は不明）症例です。本剤の投与は中止しましたが、リバビリンの処置については不明です。転帰は不明です。</p>
関節痛 （1例3件）	<p>本症例は関節痛、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>本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始日に、頭痛、悪寒、風邪様症状を発現し、CRP上昇が認められました（詳細不明）。本療法開始2日後、倦怠感、咽頭痛、咳を発現し、体温は37℃でした。本療法開始7日後、関節痛（手首の腫れ）を発現し、偽痛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℃で本剤投与は中止しました。本療法中止日のCRPは16.93（単位不明）でしたが、中止3日後には8.24、更に7日後には1.14に減少しました。全ての事象の転帰は軽快です。</p>
糸球体濾過率減少 （2件）	<p>1 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> <p>2 例目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800 mgから400 mg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。転帰は不明です。</p>
高ビリルビン血症 （2件）	<p>1 例目は第2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）。</p> <p>本症例は体質性黄疸で、本剤とリバビリンの併用療法開始1週間目に血中ビリルビンが投与開始時の2 mg/dLから5.9 mg/dLまで上昇しましたが、本療法を継続しました。4日後、血中ビリルビンは4.8 mg/dLまで低下し、抱合ビリルビンは1.2 mg/dLとなり、高ビリルビン血症は軽快しました。</p> <p>2 例目は本剤とリバビリンの併用療法の開始後すぐに非重篤な副作用として悪心を併発した症例です。本療法開始7日目、来院時に顔のむくみの訴えがあり、総ビリルビンは6.4 mg/dLまで上昇し、間接ビリルビンは2.5 mg/dLでした。悪心のため本療法の継続が不可能となり、本剤とリバビリン投与は中止しました。その後、悪心は回復しました。回復後2週間以内に腎機能低下の疑いにより入院しましたが、むくみ及び高ビリルビン血症は回復し退院しました。</p>

重篤な副作用	症例概要
高カリウム血症 (2件)	<p>1例目は本剤とリバビリンの併用療法開始後、eGFR値が29（単位不明）まで低下し、本療法開始10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ました。</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>
倦怠感 (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す。第1回中間報告では肝障害及び倦怠感については非重篤として副作用一覧のみに記載しましたが、第2回中間報告ではその後入手した追加情報から肝障害が重篤にグレードアップされたため症例概要を記載しました。第3回中間報告では、更に追加情報を入手し倦怠感も重篤とされたため、その詳細を以下に示します（下線部）。</p> <p>本症例は本剤投与の開始2日後に倦怠感があらわれ（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）、更に6日後、肝障害が認められました。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>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た（本剤投与開始の4ヵ月前にAST 91 IU/L、ALT 190 IU/L、本剤投与開始の2ヵ月前にAST 95 IU/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。本療法開始13日後に睡眠薬の過量服薬後、入院し、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。本療法開始26日後AST及びALT値は下がり（AST 33 IU/L、ALT 71 IU/L、更にAST 19 IU/L、ALT 33 IU/L）、本療法開始35日後ウイルス消失となったため、本剤の服用を中止しました。中止から14日後、ALT値は正常値範囲内に減少し、肝障害及び全身倦怠感の転帰は軽快と報告されました。本療法終了後、C型肝炎再発が認められました。</p> <p>2例目は上記関節痛の発現症例として記載済みです。</p>
肺炎 (2件)	<p>1例目は第2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）。</p> <p>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/μLの異常上昇を認めたため入院しました。間質性肺炎が疑われたため本療法は中止されましたが、6日後に市中肺炎と診断され再開しました。市中肺炎は抗生物質投与にて回復しました。</p> <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、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、外来にて抗生剤の点滴を受け、翌晩入院しました。日付は不明ですが、ヘルペス及び菌血症が発症し、免疫低下がみられました。入院2日後、熱は下がってきましたが、肺炎は未回復であり、菌血症、ヘルペスの転帰は不明です。本療法に対する処置も不明です。</p>
発熱 (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例目は上記関節痛の発現症例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8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>3</b>	<b>13</b>
貧血	3	13
<b>心臓障害</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
急性心筋梗塞	1	1
動悸	0	1
頻脈	0	1
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
先天性ビリルビン代謝異常*	1	1
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
眼の異常感	0	1
眼充血	0	1
黄疸眼	0	1
網膜出血	1	1
硝子体浮遊物	0	1
<b>胃腸障害</b>	<b>6</b>	<b>36</b>
腹部不快感	0	2
上腹部痛	0	1
大腸炎	0	1
便秘	0	1
下痢	1	4
消化不良	0	1
嚥下障害	0	5
胃静脈瘤出血	1	1
吐血	1	1
腸閉塞	1	1
悪心	1	13
食道静脈瘤出血	1	1
嘔吐	0	4
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>7</b>	<b>24</b>
有害事象	0	1
無力症	1	3
胸痛	0	1
悪寒	1	1
疲労	0	1
倦怠感	2	9
浮腫	0	1
疼痛	0	1
発熱	2	5
評価不能の事象	1	1
<b>肝胆道系障害</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
高ビリルビン血症	2	3
黄疸	0	1
肝障害	1	2
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>4</b>	<b>12</b>
菌血症	1	1
C型肝炎	1	1
ヘルペスウイルス感染	0	1
带状疱疹	0	2
鼻咽頭炎	0	4
肺炎	2	2
癩風	0	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
足骨折	1	1
脛骨骨折	1	1
<b>臨床検査</b>	<b>6</b>	<b>51</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
血中ビリルビン増加	0	7
血中非抱合ビリルビン増加	1	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	5
C-反応性蛋白増加	0	2
糸球体濾過率減少	2	2
ヘモグロビン減少	3	24
肝機能検査異常	0	1
リンパ球数減少	0	1
血小板数減少	0	1
体重減少	0	1
白血球数増加	0	1
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
食欲減退	1	11
高カリウム血症	2	2
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>5</b>	<b>10</b>
関節痛	3	5
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
筋力低下	1	2
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む）</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
肝癌	1	1
<b>神経系障害</b>	<b>5</b>	<b>24</b>
脳梗塞	1	1
浮動性めまい	0	7
体位性めまい	1	3
ジスキネジア	1	1
頭痛	1	9
感覚鈍麻	1	2
失神	0	1
<b>精神障害</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
抑うつ症状	0	1
不眠症	0	3
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
着色尿	0	2
蛋白尿	0	1
腎機能障害	1	3
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
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

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>2</b>	<b>33</b>
脱毛症	0	1
皮膚症状	0	1
皮膚炎	0	1
薬疹	0	2
湿疹	0	1
多形紅斑	1	1
そう痒症	0	10
紫斑	0	2
発疹	1	14
<b>血管障害</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
潮紅	0	1
ほてり	0	1
高血圧	0	1
蒼白	0	1
<b>総件数</b>	<b>54</b>	<b>255</b>
<b>総例数</b>	<b>31</b>	<b>157</b>

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。