

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5回中間報告

収集期間：2015年5月25日～10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400mg」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5ヵ月間（2015年5月25日～2015年10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5ヵ月(2015年5月25日～2015年10月24日)に本剤が処方された推定使用患者数は、約13200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10月24日)、総計354例599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354例の報告は全て、先生方から自発的に報告されたもの、又は使用成績調査により得られたものであり、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354例のうち、重篤な副作用は81例133件であり、うち心室細動、自殺既遂及びくも膜下出血による死亡が3例認められました。これら3例及び3件以上の発現が認められた重篤な副作用47例につきまして、表1に示します。内訳は次のとおりです。貧血[13件：ヘモグロビン減少6件(うち2件は同一症例)、貧血5件及び溶血性貧血2件]、高ビリルビン血症(9件：高ビリルビン血症4件、血中ビリルビン増加3件、血中非抱合ビリルビン増加及び黄疸が各1件)、関節痛(5件：うち3件は同一症例)、骨折(4件：足骨折、大腿骨骨折、骨折及び脛骨骨折が各1件)下痢及び発熱(各4件)、吐血、悪心、倦怠感、C型肝炎、肺炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、食欲減退及び腎機能障害(各3件)、発疹(3件：発疹2件、薬疹1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 5 月 25 日～2015 年 10 月 24 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 | |
| 心室細動 (1 例 1 件) | <p>1 例目の死亡症例は、高ビリルビン血症、心室細動（致死性）、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症例で、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（<u>下線部</u>）。</p> <p>本症例は、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 度入院しています。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。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/μL、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、尿路感染症も軽快、全身状態、食事も改善傾向となり、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。</p> <p>夜中に、心室細動が発現し、心肺蘇生を試みましたが一旦、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。担当医は、「心房細動、低カリウム血症、ジゴキシンの服用、QT 延長が心室細動出現に関連している可能性があり、<u>また、症例は高齢の女性であり、一般的に尿路感染症が起こりやすい可能性は考えられるが、本剤が新薬であることを考えると、本剤との因果関係は否定できない。</u>」とのご見解を示されています。</p> |
| 自殺既遂 (1 例 1 件) | <p>2 例目の死亡症例は、本剤とリバビリンの併用療法開始 12 週間後に自宅で自殺した症例です。自殺未遂等の既往はありませんでした。2011 年にペグインターフェロン単独療法を実施し、不眠、倦怠感、鬱症状を発現しました。毎日ビールを約 2L 飲んでおり、アルコール性肝障害を併発していました。併用薬は葉酸及びウルソデオキシコール酸（本療法開始時に中止するよう指示）でした。本症例は弟と同居、かなり前に離婚しており、子供とは疎遠でした。最近仕事は見つからない等ありましたが、特に悩んでいる様子はありませんでした。本療法の初日、16、約 30 及び 56 日目の受診時、特に変わった様子はありませんでしたが、常に硬い表情で、笑顔は見せませんでした。本療法 84 日目にベランダで首を吊っているところを弟が発見しました。救急隊接触時から心停止状態のままでした。担当医は、「うつ病等の精神疾患については申告されていないものの、覚醒剤やアルコール中毒的な雰囲気がある症例であった為、薬との因果関係はないと考える。しかし、薬の投与期間中に亡くなっているため、因果関係が全くないとは言いきれない。たまたま服用していた薬剤との因果関係を示唆する証拠は見当たらない。」とのご見解を示されています。</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 |
|-----------------------------|---|
| くも膜下出血 (1 例 1 件) | 3 例目の死亡症例は、くも膜下出血を重篤な副作用として発現した症例で、高血圧及びリンパ腫の病歴がある喫煙者でした。本剤とリバビリンの併用療法開始以降 2 週間毎の通院の間、目立った体調の変化はなく、愁訴もありませんでした。本療法開始 7 週間後の午後、屋外にて意識不明で倒れているところを発見され、救急搬送されましたが（治療の詳細は不明）、くも膜下出血により死亡しました。同日午前中、患者妹と外出した際には異常は認められませんでした。患者妹からの情報によると、患者は日常的にだるさを訴えていたとのことでした。担当医は、「本剤投与以降、臨床検査値に変動はなく、著変もみられなかったことから、本事象の発現はおそらく偶発的なものであり、くも膜下出血と本剤との因果関係はない。」とのご見解を示されています。 |
| 3 件以上の発現が認められた重篤な副作用 | |
| 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> <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、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>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 例目は貧血を重篤な副作用として併発した症例で、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。</p> |
| 貧血 (5 例 5 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>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> <p>4 例目は上記ヘモグロビン減少発現症例の 5 例目として記載済みです。</p> <p>5 例目は腎機能障害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 週間後に腎機能障害が発現しました。その 1 週間後、ヘモグロビン値が 12.3 g/dL から 10.1 g/dL まで減少し、骨粗鬆症薬、制酸剤の投与、また本療法を中止しました。本療法中止 11 日後には、腎機能、貧血ともに回復しました。本療法は再開される予定です。</p> |
| 溶血性貧血 (2 例 2 件) | <p>1 例目は黄疸を重篤な副作用として併発した症例で、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（<u>下線部</u>）。本症例は、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、黄疸及び貧血の徴候がみられました。本剤の投与は継続、リバビリンの投与を 800 mg から 400 mg へ減量し、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。事象発現の 9 日後、ヘモグロビン値は <u>12.1 g/dL</u> となり、溶血性貧血は回復しました。事象発現の 1 ヶ月後、黄疸も回復しました。</p> <p>2 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（<u>下線部</u>）。本症例は、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ました。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。事象発現の 6 日後、ヘモグロビン値は <u>10 g/dL</u> 前後となり、翌日、貧血の転帰は回復とされました。リバビリン投与中止から 39 日後のヘモグロビン値は 10 g/dL 前後でした。リバビリン投与を 3 錠/日で再開しました。本剤に対する処置は不明です。</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 |
|---|---|
| 高ビリルビン血症 | |
| 高ビリルビン血症 [4 例 4 件 (4 例目は心室細動による死亡症例)] | <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> <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>4 例目は心室細動、低カリウム血症、下痢及び尿路感染症を重篤な副作用として併発した症例で上記死亡に至った重篤な副作用発現症例の 1 例目として記載済みです。</p> |
| 血中ビリルビン増加 (3 例 3 件) | <p>1 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)。 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 1.9 mg/dL)、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、併用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 9 日後に、血中ビリルビンが 1.4 mg/dL から 3.4 mg/dL へ増加した症例です。同日リバビリンを朝 200 mg 服用後、午後から投与中止し、翌日には本剤も投与中止しました。リバビリン投与中止 5 日後、ビリルビン値は 1.5 mg/dL へ回復し、本療法 (リバビリンは開始時の 600 mg から 200 mg に減量) を再開しました。本療法再開 4 日後、ビリルビン値は 1.3 mg/dL となったので、リバビリンを 200 mg から 400 mg へ増量しました。その 4 日後に、血中ビリルビン増加の転帰は回復とされました。もともとビリルビン値が高い傾向の症例でした。</p> <p>3 例目は食欲減退及び倦怠感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 週間後に、全身倦怠感及び食欲不振を訴え、総ビリルビン値が 1.6 mg/dL から 3.4 mg/dL へ増加しました。本剤の投与は中止しましたが、リバビリンに対する処置は不明です。また、本剤投与再開については未定です。血中ビリルビン増加、全身倦怠感、食欲不振の転帰は未回復です。</p> |
| 血中非抱合ビリルビン増加 (1 例 1 件) | 本症例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。 |
| 黄疸 (1 例 1 件) | 1 例目は上記溶血性貧血発現症例の 1 例目として記載済みです。 |
| 関節痛 | |
| 関節痛 (3 例 5 件) | <p>1 例目は関節痛 (3 件)、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。</p> <p>2 例目は筋肉痛を重篤な副作用として併発した症例で、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。</p> <p>3 例目は発熱、発疹及び口内炎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 4 日後の夜間より、発熱、発疹、関節痛及び口内炎を発現し、救急外来を受診しました。事象発現から 10 日後、改善がみられないため入院し、点滴、抗アレルギー薬投与、口腔内粘膜のケアについての指導を受けました。インフォームド・コンセントの上、本療法は継続されました。入院から 2 日後、皮膚科で本療法に対する薬剤性アレルギーと診断されました。診断から 10 日後、発熱、発疹、関節痛及び口内炎は回復し、退院しました。</p> |
| 骨折 | |
| 脛骨骨折 (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。 |
| 足骨折 (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。 |
| 大腿骨骨折 (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。 |

| 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 |
|-----------------------------|---|
| 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、入院中に転倒、骨折し手術を受けました（日付不明）。報告時点において入院中ですが、特に貧血、ふらつきもなく軽快です。 |
| その他 | |
| 下痢 (4 例 4 件) | <p>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。</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> <p>4 例目は悪心を重篤な副作用として、ヘモグロビン減少を非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 18 日後、下痢及び悪心が発現し、薬剤起因を疑い来院しました（以降、日付不明）。ヘモグロビン値が 9.8 g/dL となったので、本剤の投与は継続し、リバビリンの投与を 800 mg から 400 mg へ減量しました。下痢及び悪心の転帰は未回復であり、ヘモグロビン減少の転帰は不明です。</p> |
| 発熱 (4 例 4 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 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> <p>2 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>3 例目は上記関節痛発現症例の 3 例目として記載済みです。</p> <p>4 例目は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び痙攣発作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 24 時間以内に 38℃の発熱が発現し本療法を中止しました。発熱発現から 2 日後、重度の痙攣発作を発現したため入院し、ジアゼパムを投与しました。血中クレアチンホスホキナーゼ値は 142 IU/L でした。翌日、痙攣発作は鎮静し、検査及び治療を行い、入院 2 日後、痙攣発作は軽快しました。入院 3 日目、39℃の発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ値の 4208 IU/L への増加が認められたため、抗生剤及び輸液管理（詳細不明）により経過観察しました。血中クレアチンホスホキナーゼ値は 178 IU/L にまで持続的に減少し、発熱発現から 11 日後に発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は回復しました。</p> |
| 吐血 (3 例 3 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 例目は胃潰瘍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終了 13 日後、夜中に胃潰瘍による大吐血が認められたため緊急入院となりました。ヘモグロビン値は 8.8 g/dL であり、6 単位の輸血を施行しました。本療法期間中に胃潰瘍は認められませんでした。吐血及び胃潰瘍の転帰は不明です。</p> |
| 悪心 (3 例 3 件) | <p>1 例目は上記発熱発現症例の 1 例目として記載済みです。</p> <p>2 例目は上記下痢発現症例の 4 例目として記載済みです。</p> <p>3 例目は浮動性めまい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 4 日後に浮動性めまい及び嘔吐を発現し、本療法を中止しました。翌日、リバビリンを 800 mg から 600 mg へ減量して本療法を再開しました。事象発現の 4 日後、浮動性めまい及び悪心により入院しました。浮動性めまい及び悪心は回復し（日付不明）、入院 7 日後に退院しました。</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 |
|-----------------------------|---|
| 倦怠感 (3 例 3 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、更なる追加情報から倦怠感も重篤とされました。その後、新たな追加情報を入手したため、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。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 ヶ月前に AST 91 IU/L、ALT 190 IU/L、本剤投与開始の 2 ヶ月前に 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。<u>本療法は開始 5 週間後に終了し、C 型肝炎再燃が認められました。</u></p> <p>2 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>3 例目は上記血中ビリルビン増加発現症例の 3 例目として記載済みです。</p> |
| C 型肝炎（再燃） (3 例 3 件) | <p>1 例目は本剤とリバビリンの併用療法開始 1 週間後にクレアチニン値が 1.3 mg/dL（ベースライン値不明）となり、腎機能低下が発現した症例です。本療法開始 4 週間後にはヘモグロビン値が 10 g/dL に低下し、クレアチニン値は 1.7 mg/dL となりました。ウイルスは陰性化しましたが、患者希望及び担当医のご判断で本療法を継続しました。本療法 5 週目のクレアチニン値は 1.6 mg/dL でした。本療法完了後の観察期間 4 週目の来院時、4.9 log のウイルスが検出され、肝炎再燃が認められました。ALT 値は 60 IU/L でした。なお、本療法施行中の ALT 値は 20 IU/L 以下にコントロールされておりました。ウイルスが陽性化し、ALT 値が 60 IU/L 前後で推移したため、再開予定であった強力ネオミノファーゲンシーによる肝庇護療法を実施しました。腎機能障害は回復しました（日付不明）。</p> <p>2 例目は上記倦怠感発現症例の 1 例目として記載済みです。</p> <p>3 例目は IFN 療法を 2 クール施行するもウイルス排除に失敗した症例です。ベースラインのウイルス量は 5 Log でした。本剤とリバビリンの併用療法開始 4 週目にはウイルスが陰性化し、飲み忘れなく 12 週間にわたる本療法を完了しました。しかし、本療法完了 4 週間後にウイルス量が 3 Log となり、ALT 値（値不明）が上昇し、C 型肝炎再燃が認められました。C 型肝炎再燃の転帰は不明です。</p> |
| 肺炎 (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。 |

| 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 例目は菌血症を重篤な副作用として併発した症例で、第 3 回及び第 4 回の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 日後に肺炎が認められました。その日は入院せず、通院しているクリニックの外来において抗生剤の点滴を受けました。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。しかし、翌晩になって患者の希望もあり入院となり、アンピシリンを <u>5 日間連日投与</u>しました。入院 2 日後に熱は下がり、<u>アンピシリン療法終了時には呼吸不全が回復し、退院</u>しました。退院 8 日後、肺炎、菌血症及びヘルペスは回復しました。<u>その後、本剤の投与を再開</u>しました（日付不明）。リバビリンに対する処置は不明です。</p> <p>3 例目は本剤とリバビリンの併用療法開始 4 週間後に咳嗽の症状を訴え、抗生剤（薬剤名不明）を投与した症例です。本療法開始 6 週間後、咳嗽の症状が回復しないため来院時に CT 検査を実施しました。白血球数は基準値内であること及び肺炎疑いの画像所見から軽度の肺炎と診断され、抗生剤（薬剤名不明）の治療により経過観察を行いました。リバビリンに対する処置は不明です。報告時点における肺炎及び咳嗽の転帰は未回復です。</p> |
| <p>血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (3 例 3 件)</p> | <p>1 例目は第 4 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。<u>リスペリドンは屯用で投与再開</u>しました（日付不明）。<u>本療法再開後 4 週間、血中クレアチンホスホキナーゼの上昇は認められていません。</u></p> <p>2 例目は横紋筋融解症を重篤な副作用として併発した症例で、第 4 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>）。本症例は本剤及びリバビリンの併用療法開始 6 週間後、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、<u>横紋筋融解症と診断</u>されました。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。<u>血中クレアチンホスホキナーゼは 200 IU/L にまで低下、発現事象は回復し、退院</u>しました（日付不明）。<u>本剤投与は継続中であり、リバビリンに対する処置は不明です。横紋筋融解症の転帰は不明です。</u></p> <p>3 例目は上記発熱発現症例の 4 例目として記載済みです。</p> |
| <p>食欲減退 (3 例 3 件)</p> | <p>1 例目は無力症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（<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 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。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、出血もしていると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。<u>その 3 日後に退院し、更なる入院要請はありませんでした。本剤投与は継続中であり、リバビリンに対する処置は不明です。発現事象である便秘、そう痒感、発疹、食欲減退、及び体力低下は回復</u>しました。</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>2 例目はうつ病を重篤な副作用として併発した症例です。本症例は本剤とリバビリン併用療法開始 2 週間後の来院時に食欲減退を訴えました。うつ病の悪化と診断し、本剤とリバビリンの併用療法を中止しました。その 3 日後の来院時に入院し、精神科の併診を開始しました。入院 9 日後に精神科に転科しました。入院 4 週間後、うつ病の増悪及び食欲減退が回復し、退院しました。本療法の再開については不明です。</p> <p>3 例目は上記血中ビリルビン増加発現症例の 3 例目として記載済みです。</p> |
| 腎機能障害 (3 例 3 件) | <p>1 例目は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。特に追加情報はありません。</p> <p>2 例目は腎細胞癌の病歴のある症例です。本剤とリバビリンの併用療法開始 3 日後に腎機能障害及び尿路感染が発現しました。発熱が認められ、クレアチニン値が 0.97 mg/dL から 1.4 mg/dL に上昇し、eGFR 値が 58.09 mL/min から 38.58 mL/min に低下しました。セフトリアキソンを点滴投与開始したところ解熱しました。リバビリンのみ休薬しました。点滴投与開始 2 日後、eGFR 値は 51.65 mL/min に回復し、クレアチニン値は 1.08 mg/dL に低下し、膀胱炎と診断されました。リバビリンを開始時と同量の 600 mg で再開しました。セフトリアキソン点滴投与は開始 4 日後に終了しました。退院し、その後特に経口抗菌剤等の処方はありません。腎機能障害及び膀胱炎の転帰は不明です。</p> <p>3 例目は上記貧血発現症例の 5 例目として記載済みです。</p> |
| 発疹 | |
| 発疹 (2 例 2 件) | <p>1 例目は筋力低下及び感覚鈍麻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（<u>下線部</u>）。</p> <p>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）本剤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、また患者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 <u>1000 mg から 800 mg へ減量し経過観察</u> となりました。入院後、症状が安定し、CRP も基準値内に回復しました。<u>本療法開始 1 週間後に下肢の脱力（正座すると立てない）は回復し、<u>退院</u>しました。</u></p> <p>2 例目は上記関節痛発現症例の 3 例目として記載済みです。</p> |
| 薬疹 (1 例 1 件) | <p>本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始後（日付不明）、薬疹を発現したにも関わらずその時点では申し出がなかった症例です。本療法開始 13 日後に受診し、念のため入院しました。本報告時点において経過確認中であり、ステロイド療法にて薬疹の経過は良好です。患者希望により本剤投与は継続中であり、リバビリンに対する処置は不明です。</p> |

表2. ソバルディ市販直後調査期間（2015年5月25日～2015年10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 | 7 | 36 |
| 貧血 | 5 | 33 |
| 溶血性貧血 | 2 | 2 |
| リンパ節症 | 0 | 1 |
| 心臓障害 | 7 | 11 |
| 急性心筋梗塞 | 1 | 1 |
| 狭心症 | 1 | 1 |
| 不整脈 | 0 | 1 |
| 心房細動 | 1 | 1 |
| 徐脈 | 1 | 1 |
| 動悸 | 1 | 2 |
| 上室性頻脈 | 0 | 1 |
| 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 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 |
| 耳鳴 | 0 | 1 |
| 眼障害 | 2 | 7 |
| 眼の異常感 | 0 | 1 |
| 虹彩炎 | 1 | 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 | 18 | 71 |
| 腹部不快感 | 0 | 2 |
| 上腹部痛 | 0 | 2 |
| 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 | 4 | 11 |
| 消化不良 | 0 | 1 |
| 嚥下障害 | 0 | 5 |
| 硬便 | 0 | 1 |
| 胃潰瘍 | 1 | 1 |
| 胃静脈瘤出血 | 1 | 1 |
| 胃腸出血 | 1 | 1 |
| 吐血 | 3 | 3 |
| 腸閉塞 | 1 | 1 |
| 口唇腫脹 | 0 | 1 |
| 悪心 | 3 | 21 |
| 食道静脈瘤出血 | 1 | 1 |
| 急性膵炎 | 1 | 1 |
| 口内炎 | 1 | 3 |
| 嘔吐 | 0 | 9 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 | 55 |
| 有害事象 | 0 | 1 |
| 無力症 | 2 | 5 |
| 胸痛 | 1 | 2 |
| 悪寒 | 1 | 1 |
| 不快感 | 0 | 1 |
| 疲労 | 0 | 1 |

| 器官別大分類及び基本語 | 副作用発現件数 | |
|-----------------------|-----------|------------|
| | 重篤 | 総計 |
| 異常感 | 0 | 2 |
| 全身健康状態低下 | 0 | 1 |
| 炎症 | 0 | 1 |
| 倦怠感 | 3 | 23 |
| 浮腫 | 0 | 1 |
| 末梢性浮腫 | 1 | 1 |
| 疼痛 | 0 | 1 |
| 発熱 | 4 | 13 |
| 口渇 | 0 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 6 | 23 |
| 肝機能異常 | 0 | 1 |
| 高ビリルビン血症 | 4 | 11 |
| 黄疸 | 1 | 7 |
| 肝障害 | 1 | 4 |
| 感染症および寄生虫症 | 11 | 26 |
| 菌血症 | 1 | 1 |
| 気管支炎 | 0 | 1 |
| 膀胱炎 | 0 | 2 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 |
| C型肝炎 | 3 | 3 |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 | 1 |
| 帯状疱疹 | 0 | 5 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 4 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 |
| 肺炎 | 3 | 3 |
| 偽膜性大腸炎 | 1 | 1 |
| 腎盂腎炎 | 1 | 1 |
| 癩風 | 0 | 1 |
| 尿路感染 | 1 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | 9 |
| 転倒 | 2 | 4 |
| 大腿骨骨折 | 1 | 1 |
| 足骨折 | 1 | 1 |
| 骨折 | 1 | 1 |
| 硬膜下血腫 | 1 | 1 |
| 脛骨骨折 | 1 | 1 |
| 臨床検査 | 15 | 124 |
| 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 | 7 |
| 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 | 3 | 29 |
| 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 | 3 | 3 |
| 血液検査異常 | 0 | 1 |
| 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 | 10 |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | 2 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 |
| 糸球体濾過率減少 | 2 | 2 |
| 尿中ブドウ糖 | 0 | 1 |
| グリコヘモグロビン減少 | 0 | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 6 | 46 |
| C型肝炎RNA増加 | 0 | 1 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 1 |
| 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 |

| 器官別大分類及び基本語 | 副作用発現件数 | |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| | 重篤 | 総計 |
| 尿量減少 | 0 | 1 |
| 体重減少 | 0 | 1 |
| 白血球数減少 | 0 | 1 |
| 白血球数増加 | 0 | 3 |
| 代謝および栄養障害 | 8 | 27 |
| 食欲減退 | 3 | 17 |
| 脱水 | 0 | 1 |
| 高血糖 | 1 | 1 |
| 高カリウム血症 | 2 | 2 |
| 高尿酸血症 | 0 | 3 |
| 低血糖症 | 0 | 1 |
| 低カリウム血症 | 2 | 2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 | 19 |
| 関節痛 | 5 | 9 |
| 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 |
| 四肢不快感 | 0 | 1 |
| 筋緊張 | 0 | 1 |
| 筋力低下 | 1 | 2 |
| 筋肉痛 | 1 | 2 |
| 頸部腫瘍 | 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 | 2 |
| 脳新生物 | 1 | 1 |
| 肝癌 | 1 | 1 |
| 神経系障害 | 16 | 60 |
| 無嗅覚 | 0 | 1 |
| 灼熱感 | 0 | 1 |
| 脳出血 | 2 | 2 |
| 脳梗塞 | 2 | 2 |
| 意識レベルの低下 | 1 | 1 |
| 浮動性めまい | 1 | 10 |
| 体位性めまい | 1 | 3 |
| 構語障害 | 0 | 1 |
| 味覚異常 | 0 | 2 |
| ジスキネジア | 1 | 1 |
| 頭痛 | 2 | 24 |
| 感覚鈍麻 | 1 | 2 |
| 意識消失 | 2 | 2 |
| 記憶障害 | 0 | 1 |
| 錯感覚 | 0 | 1 |
| 嗅覚錯誤 | 0 | 1 |
| 痙攣発作 | 2 | 2 |
| 傾眠 | 0 | 1 |
| くも膜下出血 | 1 | 1 |
| 失神 | 0 | 1 |
| 精神障害 | 2 | 15 |
| 攻撃性 | 0 | 1 |
| 無感情 | 0 | 1 |
| 自殺既遂 | 1 | 1 |
| うつ病 | 1 | 1 |
| 抑うつ症状 | 0 | 2 |
| 不眠症 | 0 | 8 |
| 易刺激性 | 0 | 1 |
| 腎および尿路障害 | 3 | 12 |
| 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 | 3 | 5 |

| 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 | 3 | 11 |
| 息詰まり感 | 0 | 1 |
| 咳嗽 | 1 | 3 |
| 発声障害 | 0 | 1 |
| 呼吸困難 | 0 | 2 |
| 鼻出血 | 0 | 1 |
| 口腔咽頭痛 | 1 | 1 |
| 呼吸不全 | 1 | 1 |
| 鼻漏 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | 79 |
| 脱毛症 | 0 | 4 |
| 皮膚症状 | 0 | 2 |
| 薬疹 | 1 | 5 |
| 湿疹 | 0 | 3 |
| 紅斑 | 0 | 1 |
| 多形紅斑 | 1 | 1 |
| 多汗症 | 0 | 1 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 1 |
| そう痒症 | 0 | 20 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 1 |
| 紫斑 | 0 | 3 |
| 発疹 | 2 | 31 |
| 全身性皮疹 | 0 | 2 |
| 皮膚萎縮 | 0 | 1 |
| 皮膚亀裂 | 0 | 1 |
| 汗の変色 | 0 | 1 |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 |
| 血管障害 | 0 | 9 |
| 潮紅 | 0 | 1 |
| ほてり | 0 | 3 |
| 高血圧 | 0 | 3 |
| 蒼白 | 0 | 1 |
| 血管拡張 | 0 | 1 |
| 総件数 | 133 | 598 |
| 総例数 | 81 | 354 |

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。