

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6回中間報告

収集期間：2015年5月25日～11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6ヵ月間（2015年5月25日～2015年11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6ヵ月(2015年5月25日～2015年11月24日)に本剤が処方された推定患者数は、約17800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11月24日)、総計481例841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481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481例のうち、重篤な副作用は122例196件、うち8例は死亡症例で、死亡に至った重篤な副作用は心室細動、自殺既遂、くも膜下出血、急性呼吸不全(患者特定情報のない症例)、心不全(各1件)及び原因不明の死亡(3件)でした。また、徐脈性不整脈3例(完全房室ブロック1例及び徐脈2例)が認められました。先生方又は弊社により、症候性の徐脈は、C型肝炎の他の直接作用型抗ウイルス薬とアミオダロンの併用に対する本剤との関連性が否定できないと考えられましたが、リバビリンとアミオダロンの併用に対する本剤との関連性は否定されています。

死亡症例8例、徐脈性不整脈3例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用58例につきまして、表1に示します。5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。貧血[18件:ヘモグロビン減少9件(うち2件は同一症例)、貧血7件及び溶血性貧血2件]、高ビリルビン血症(13件:高ビリルビン血症5件、血中ビリルビン増加4件、黄疸3件、血中非結合ビリルビン増加1件)、C型肝炎(再燃)7件、発疹(5件:発疹4件及び薬疹1件)、下痢、肺炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(各5件)、関節痛(5件:うち3件は同一症例)、意識消失(5件:意識消失3件及び失神2件)。

表 1. 死亡症例及び 5 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 11 月 24 日）

死亡症例及び 5 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)	1 例目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。特に追加情報はありません。
自殺既遂 (1 例 1 件)	2 例目は自殺既遂を重篤な副作用として発現した症例で、第 5 回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
くも膜下出血 (1 例 1 件)	<p>3 例目はくも膜下出血を重篤な副作用として発現した症例で、第 5 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、<u>不眠症、頭痛及び高血圧の病歴がある喫煙者でした。気質としてイライラしている様子で抗不安薬を服用しており、医師に日常的なだるさを訴えていました。本剤とリバビリンの併用療法開始 2 年前より降圧薬を服用していましたが、血圧コントロールは不良であり、残薬が多い状況でした。</u>本療法開始以降 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、午後に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。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。</p>
心不全 (1 例 1 件)	4 例目は心不全を重篤な副作用として発現した 70 歳台の症例で、本調査期間後に情報を入手したため副作用一覧表（表 2）には含まれていません。不整脈（アミオダロン及びβ遮断薬の服用なし）、リンパ浮腫（20 年以上）及び子宮癌切除術の既往があり、本剤とリバビリンの併用療法開始 8 日目に退院しました。退院 4 日目の外来時には異常は認められませんでした。その 2 日後に自宅で死亡しているところを家族に発見されました。死因は不明であり、引き続き追加情報入手予定です。
呼吸不全 (1 例 1 件)	5 例目は患者特定情報のない症例のため副作用一覧表（表 2）には含まれていません。本症例は本剤とリバビリンの併用療法終了まで 2 日を残し、呼吸不全にて死亡しました。引き続き追加情報入手予定です。
原因不明の死亡 (3 例 3 件)	6 例目は年齢不明の症例であり、本剤投与開始後に死亡した症例です（死因及び死亡日不明、他の C 型肝炎治療薬に関する情報なし）。本剤投与開始以降、体調不良を訴えていました。これ以上の情報は得られていません。本事象は地方警察より報告されました。
	7 例目は本剤とリバビリンの併用療法（12 週間）終了 1 ヶ月後に自宅の浴室で死亡しているところを発見された 60 歳台の症例です。その後、死因は溺死であることが判明しました。剖検は実施されませんでした。担当医は、「本療法終了から約 1 ヶ月後の発現であることから、死因に本剤との関連性はない」とのご見解を示されています。追加情報入手予定です。

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>8例目は本剤とリバビリンの併用療法終了28日後に心筋梗塞を発現し入院した60歳台の症例です。心臓カテーテル（PCI）及び膜型人工肺治療（ECMO）の施行後、脳梗塞を発現しました。その後敗血症も発現し（日付不明）、入院14日後に死亡しました。担当医は、敗血症に伴う急性呼吸不全と診断されました。</p>
徐脈性不整脈	
完全房室ブロック (1例1件)	<p>本症例は心室性期外収縮、不整脈、糖尿病、高血圧及び高尿酸血症の既往がありました。本療法開始前に（日付不明）、メキシレチンの投与を開始していました。本剤とリバビリンの併用療法開始から83日目（11週6日目）の朝より息苦しさ、ふらつき及びむくみの症状が発現し、完全房室ブロックと診断されました。2日後、冠動脈造影が行われ、体外式ペースメーカーが装着され、症状は軽快しました。症状発現から9日後には体内式ペースメーカーが挿入され、完全房室ブロックは回復しましたが、後遺症が残りました。</p>
徐脈 (2例2件)	<p>1例目は高血圧、失神、糖尿病及び体位性めまいの既往がある症例です。排便中に意識消失し、近医への搬送歴があります。アムロジピン、カルベジロール、ロサルタン、グリメピリド、シタグリブチン、ウルソデオキシコール酸を10年以上前から服用していました。本剤とリバビリンの併用療法終了6日後の定期来院時、待合室で休憩中に徐脈（心拍数40/分、P波は確認できず）が発現しました。薬剤起因の洞機能不全症候群と診断され入院しました。カルベジロールの投与中止後、心拍数は60/分に改善しました（日付不明）。事象発現翌日、洞機能不全症候群は回復しました。翌日歩行時心拍数が70/分となり、退院しました。</p> <p>2例目は血圧低下を重篤な副作用として併発した症例で、本調査期間後に情報を入手したため副作用一覧表（表2）には含まれていません。高血圧性心疾患、慢性心不全、心室性頻脈、慢性腎臓病、脂質異常症及び高尿酸血症の既往がありました。併用薬としてイルベサルタン、カルベジロール、ニフェジピン、アミオダロン、スピロノラクトン、フェノフィブラート、イコサペント酸エチル及びワルファリンを投与されていました。本剤とリバビリンの併用療法開始4週間後の脈拍数は62/分でした。心電図でQT延長は認められませんでした。その2週間後、倦怠感及び眼前暗黒感が発現しました。血圧は66/40 mmHg、脈拍数は40/分で、緊急入院しました。入院当日の夜には血圧及び脈拍数は改善しました。本剤、リバビリン、カルベジロール及びニフェジピンの投与は中止され、アミオダロンの用量は減量されました。</p>

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
5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 (8例9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例目は胃静脈瘤出血、吐血、血中非拘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。
	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。追加情報を以下に示します(下線部)。  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。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処置は不明)。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。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処置は不明)、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処置は不明)。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へ減量して投与を再開しました(本剤の投与に対する処置は不明)。3日後(本療法開始から12週間後)、本療法を終了しました。本療法終了3週間後のヘモグロビン値は9.4 g/dLでした。併用薬としてアムロジピン及びオルメサルタンを服用していました。狭心症の転帰は未回復です。
	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。
	5例目は本剤とリバビリンの併用療法開始6週間後にヘモグロビンがベースライン値12~13 g/dLから7.2 g/dLに低下した症例です。その翌日に6~7 g/dLとなりました。更にその翌日、リバビリンの投与は中止されました。本剤に対する処置は不明です。ヘモグロビン減少は未回復です。
	6例目は本剤とリバビリンの併用療法開始3週間後にヘモグロビンがベースライン値の10 g/dLから低下した症例です。本療法は中止されました。本療法開始1ヵ月後のヘモグロビン値は7 g/dLでした。本症例の転帰は不明です。
	7例目は本剤とリバビリンの併用療法開始19日目にヘモグロビン値が11.6 g/dLから9.1 g/dLに低下した症例です。リバビリンは1日3錠から1錠に減量されました。事象発現から14日目のヘモグロビン値は7.7 g/dLでした。患者には自覚症状はありませんでした。ヘモグロビン減少の転帰は未回復です。
	8例目は本剤とリバビリンの併用療法開始2週間後に、ヘモグロビン値が16.2 g/dLから13.3 g/dLに低下し、総ビリルビン値が0.7 mg/dLから3.0 mg/dLに上昇した症例です。ヘモグロビン値の低下は4週間続き、10.5 g/dLとなりました。事象発現4週間後、総ビリルビン値は1.6 mg/dLに改善しました。事象発現5週間後、高ビリルビン血症は回復しました。ヘモグロビン減少の転帰は未回復です。本剤の投与は継続しています。

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
貧血 (7例7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。
	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例目は腎機能障害を重篤な副作用として併発した症例で、第5回中間報告に記載済みです。特に追加情報はありません。
	6例目は本剤とリバビリンの併用療法開始2週間後に、貧血による体調不良が発現した症例です。患者は自己判断で本剤とリバビリンの服用を中止しました。その翌週に来院し、1日あたりのリバビリンの用量を当初の3錠から2錠に減量して本療法を再開しました。ヘモグロビン値は7.5 g/dLで転帰は不明です。
	7例目は本剤とリバビリンの併用療法開始1ヵ月後に、ヘモグロビン値が12 g/dLから8 g/dLに低下し、だるさを訴えていた症例です。ヘモグロビン値は8 g/dLで低下が止まり安定しました(日付不明)。本剤の投与は継続しています。ヘモグロビン減少の転帰は未回復です。
溶血性貧血 (2例2件)	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。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。
高ビリルビン血症	
高ビリルビン血症 [5例5件(4例目は心室細動による死亡症例)]	1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。
	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。
	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。
	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例目は黄疸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19日目に、黄疸及び高ビリルビン血症(総ビリルビン値が1.5 mg/dLから16.7 mg/dLに上昇)が発現しました。外来受診し、黄疸が認められたため入院しました。本療法は中止され、経過観察されることになりました。総ビリルビン値は3.8 mg/dLまで持続的に低下し、黄疸も発現から15日目に回復し、退院しました。
血中ビリルビン増加 (4例4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。

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>2例目は第5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、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2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。<u>退院から33日目のヘモグロビン値は9.6 g/dLでした。リバビリンは400 mgから200 mgに減量されました。貧血に対する治療はなされていません。ウイルスは陰性を維持しています。</u></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、第5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<u>患者希望により中止</u>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<u>回復</u>です。</p> <p>4例目は本剤とリバビリンの併用療法開始45日後に、ビリルビン値が1.5 mg/dLから5.9 mg/dLに上昇した症例で、入院しました（日付不明）。転帰は不明です。</p>
黄疸 (3例3件)	<p>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。</p> <p>2例目は上記高ビリルビン血症発現症例の5例目として記載済みです。</p> <p>3例目は本剤とリバビリンの併用療法開始13日後に、発熱及び全身倦怠感が発現した症例です。事象発現翌日の来院時、総ビリルビン値は13.6 mg/dLでした。入院し、本剤及びリバビリンは休薬しました。入院翌日の総ビリルビン値は14.8 mg/dLでしたが、その後25日間で2.0 mg/dLまで漸減しました。黄疸の転帰は軽快です。</p>
血中非抱合ビリルビン増加 (1例1件)	<p>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。</p>
C型肝炎（再燃） (7例7件)	<p>1例目は第5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例目は肝障害及び倦怠感を重篤な副作用として併発した症例で、第5回中間報告に倦怠感の1例目として記載済みです。特に追加情報はありません。</p>

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>3例目は第5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/mL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<u>3.5 Log/mL</u>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> <p>4例目は12週間の本剤とリバビリンの併用療法終了後、ウイルス量は検出限界以下となり、ALT値は22 IU/Lとなった症例です。経過観察の6週時点に、ウイルス量が4.2 logとなり、ALT値が304 IU/Lと肝障害を発現しました。報告時点において、肝障害の転帰は未回復で、C型肝炎再燃の転帰は不明です。</p> <p>5例目は本剤とリバビリンの併用療法開始2週間後に、ウイルスが陰性化した症例です。陰性化の13日目、口数が少なく元気がなくなり、貧血も進んでいたため、リバビリンを600 mgから200 mgへ減量しました。発熱（日付不明）により本療法は一時中止されましたが、その後再開されました（日付不明）。本療法開始5週間後、全身倦怠感が増強し、食欲がなくなり、興奮状態もあるため、本療法は再び中止されました。その後、食欲が増し回復傾向がみられたため、本療法は再開されました（日付不明）。2度目の中止から18日後、再び体調が悪化してきたため、医師の判断により本療法は中止されました。本療法中止8週間後、ウイルス検査により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> <p>6例目は本剤とリバビリンの併用療法終了2ヵ月後に、ウイルス再燃が確認された症例です（ウイルス量不明）。本療法終了時のウイルス量は検出限界以下でした。C型肝炎再燃の転帰は不明です。</p> <p>7例目はC型肝炎RNA量のベースライン値が6 logで、本剤とリバビリンの併用療法終了1ヵ月後にウイルス再燃が確認された症例です。C型肝炎再燃後（日付不明）、患者希望によりペグインターフェロン90 µgを一度投与しましたが、強い倦怠感、全身症状により投与を中止しました。C型肝炎再燃、AST増加、ALT増加及びC型肝炎RNA増加の転帰は未回復です。</p>
発疹	
発疹 (4例4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5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5回中間報告に関節痛の3例目として記載済みです。特に追加情報はありません。</p> <p>3例目は本剤とリバビリンの併用療法開始2週目に、体幹と首に紅斑を発現した症例です。翌日、皮疹に対して、抗アレルギー剤とステロイド剤が処方されました（本療法は継続）。1週間後、皮疹の増悪が認められたため、プレドニゾロンが投与されました。本療法は休止され（日付不明）、休止から1週間後、皮疹は改善しました。ステロイド剤を継続しつつ本療法は再開され、皮疹は再燃することなく回復しました（日付不明）。本療法は継続しています。</p>



死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
	<p>4例目はそう痒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日目にそう痒感及び発疹が全身に広がり、フェキソフェナジンが投与されました。症状が続いたため、事象発現5日後に本療法を中止し、ソバルディ単剤療法に切り替えました。その4日後、そう痒感及び発疹は回復しました。過去に本症例はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法でもそう痒症及び発疹を発現しています。</p>
<p>薬疹 (1例1件)</p>	<p>本症例は第5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>下痢 (5例5件)</p>	<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。特に追加情報はありません。</p> <p>4例目は第5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例目は十二指腸潰瘍、メレナ及び嘔吐を重篤な副作用として併発した症例です。本剤とリバビリン併用療法開始40日後、嘔吐と下痢を訴え来院し、入院しました。メレナが認められたため、内視鏡検査が実施され、十二指腸潰瘍と診断されました。本剤は継続投与されました(リバビリンに対する処置は不明)。十二指腸潰瘍の転帰は未回復で、下痢、メレナ及び嘔吐の転帰は不明です。</p>
<p>肺炎 (5例5件)</p>	<p>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。</p> <p>2例目は菌血症、ヘルペスウイルス感染及び呼吸不全を重篤な副作用として併発した症例で、第5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5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)。 本症例は本剤とリバビリンの併用療法開始3週間後に、<u>上気道炎の症状を訴えました。デキストロメトルフアン、トラネキサム酸の投与が開始され、翌週、上気道炎の症状は回復しました。</u>本療法開始6週間後、<u>咳嗽が続くため来院時にCT検査を受けました。胸部CTの結果、右下肺野に肺炎像が認められました。</u>白血球数は基準値内でした。<u>本療法は中止され、プロミソバル、ジヒドロコデイン、ジプロフィリン、メチルエフェドリンが処方されました。本療法中止4日後、KL-6は634 U/mLでした。本療法中止1週間後、咳嗽が軽快したため、プロミソバル、ジヒドロコデイン、ジプロフィリン、メチルエフェドリンの投与は中止されました。</u>本療法中止14日後、肺炎は回復しました。</p> <p>4例目は本剤とリバビリンの併用療法開始後、咳嗽を訴えCRP値6 mg/dL(日付不明)が認められた症例です。CT検査にて肺炎と診断されました。本療法は継続されました。肺炎の転帰は不明です。</p> <p>5例目は本剤とリバビリンの併用療法開始後(日付不明)、肺炎を発現した症例です。本剤は投与継続中ですが、リバビリンに対する処置は不明です。肺炎の転帰は不明です。</p>

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (5例5件)	1例目は第4回中間報告書に記載済みです。特に追加情報はありません。
	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回中間報告書に記載済みです。特に追加情報はありません。
	<p>3例目は第5回中間報告書に発熱の4例目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>）。</p> <p>本症例は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。<u>血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）値は106 IU/Lでした。</u>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ました。ジアゼパムが投与されました。CK値は142 IU/Lで、<u>痙攣発作は持続していました。</u>翌日、<u>発熱に対してアンピシリンとスルバクタム、痙攣に対してレベチラセタムの投与が開始されました。</u>入院3日目のCK値は4208 IU/Lで、翌日は<u>3810 IU/L</u>でした。<u>アンピシリンとスルバクタムの投与4日後に、発熱に対する治療は中止され、CK値は2014 IU/L</u>でした。<u>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。</u></p>
	4例目はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を重篤な副作用として併発した症例です。本剤とリバビリン併用療法開始9日後、ALT値が297 IU/Lから34 IU/Lに、AST値が150 IU/Lから23 IU/Lに低下しました。本併用療法開始20日後、AST値が167 IU/L、ALT値が116 IU/L、CK値は4340 IU/Lと肝機能検査値が上昇したため、大事を取って入院しました。本療法は継続しました。AST値、ALT値及びCK値は特に処置することがないまま持続的に低下し、患者は退院しました。本療法継続により、AST値、ALT値及びCK値が悪化することはありませんでした。AST値、ALT値及びCK値上昇の転帰は軽快です。
	5例目はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を重篤な副作用として併発した症例です。以前、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法期間中に薬疹を発現したことがあります。本剤とリバビリン併用療法開始15日後、CK値が75 IU/Lから8493 IU/Lに、ALT値が30 IU/Lから81 IU/Lに、AST値が28 IU/Lから200 IU/Lに上昇し、肝障害と診断されました。その7日後には、AST値が26 IU/L、ALT値が38 IU/L、CK値が133 IU/Lと基準値に戻り、肝障害及びCK値上昇は回復しました。本療法は継続されました。
関節痛	
関節痛 (3例5件)	1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。
	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例目は上記発疹発現症例の2例目として記載済みです。特に追加情報はありません。

死亡症例及び5件以上の発現が認められた重篤な副作用	症例概要
意識消失	
意識消失 (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）。</p> <p>本症例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。本療法開始2週間後のヘモグロビン値は11.5 g/dLでしたが、本療法開始4週間後には10.6 g/dLに低下したため、リバビリンを800 mg から600 mg へ減量しました。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ました。本療法開始12週間後、貧血の進行はなく、リバビリン投与は終了しました。超音波検査により右下頸部に3 cmの腫瘍が認められ、化膿止めと抗生剤5日分が処方されました。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が、入院はせず帰宅しました。その15日後、顎の腫れが往診にて認められました。本療法終了20日後、腫瘍に変化はなく、経過観察が継続されました。本療法終了5週間後のヘモグロビン値は13.4 g/dLでした。事象の転帰は不明です。</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（下線部）。</p> <p>本症例は出生時からの軽度知的障害があり、慢性的乾性咳嗽を時折発症していた症例です。本剤とリバビリンの併用療法開始後（日付不明）、慢性的乾性咳嗽が強くなってきたとの訴えがありました。本療法開始57日後、あまり食事をしない状態で飲酒後意識消失し、緊急搬送されました。血糖値が40 mg/dLであったためグルコースを静脈注射しました。その後、血糖値は改善したにも関わらず、すぐには意識の回復が認められなかったため痙攣発作が疑われました。頭部MRIでは異常は認められませんでした。24時間後に意識回復した後、補液療法の経過観察のため入院し、ラクテックを点滴投与されました。入院中も本療法は継続していましたが、意識消失発現後18日目に意識消失発作を発現し、呼吸促迫となりました。SD3A 持続点滴及びジアゼパム5 mg 静脈注射にて全身状態は沈静しましたが、すぐには意識の回復は認められませんでした。血液ガスは正常であり、低血糖はなく、頭部CT及びMRI検査でも異常は認められませんでした。意識消失発作発現後、2時間ほどで少しずつ意識は回復しました。翌日、意識消失発作は後遺症なく回復し、本療法は中止されました。本療法中止後19日目に意識清明となり、意識消失発作は回復しました。その後9日目に意識消失発作を再発し、SD3A 及びヒドロキシジン塩酸塩の生理食塩水溶解液の点滴投与を継続しました。翌朝、意識消失発作は回復し、ホスフェニトインナトリウム水和物の生理食塩水溶解液の点滴投与を開始しました。</p> <p>3例目は本剤とリバビリンの併用療法開始後8日目に、自宅でめまいを起し意識消失した症例です。救急搬送中に意識回復し、病院到着時にはほぼ正常の状態であったため、入院や加療を必要としませんでした。事象発現の同月中（日付不明）、担当医の判断により経過観察のため本剤投与を1週間中止しました（リバビリンに対する処置は不明です）。報告時点において、めまいは再発しておらず、意識消失及びめまいは回復しました。</p>
失神 (2例2件)	<p>1例目は上記意識消失の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後47日目に、入浴後失神した症例です。失神は1分で回復し、患者は救急搬送されました。3日後、ヘモグロビン値の低下が認められたため（ベースライン値12 g/dLに対し10.1 g/dL）、リバビリンを600 mg から200 mg へ減量しました。入院はせず、貧血の転帰は不明です。</p>

表2. ソバルディ市販直後調査期間（2015年5月25日～2015年11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>9</b>	<b>56</b>
貧血	7	53
溶血性貧血	2	2
リンパ節症	0	1
<b>心臓障害</b>	<b>12</b>	<b>20</b>
急性心筋梗塞	1	1
狭心症	1	1
不整脈	0	2
心房細動	1	1
完全房室ブロック	1	1
徐脈	1	2
心不全	1	1
動悸	2	5
上室性頻脈	0	1
頻脈	3	4
心室細動	1	1
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
肥大型心筋症	1	1
先天性ビリルビン代謝異常*	1	1
<b>耳および迷路障害</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
聴覚障害	0	1
耳鳴	0	2
<b>眼障害</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
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
<b>胃腸障害</b>	<b>24</b>	<b>92</b>
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	3
下痢	5	12
十二指腸潰瘍	1	1
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
胃腸障害	0	1
胃腸出血	1	1
消化管穿孔	1	1
歯肉出血	0	1
歯肉腫脹	0	1
吐血	3	3
口の感覚鈍麻	0	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
イレウス	1	1
腸閉塞	1	1
口唇腫脹	0	1
メレナ	1	1
悪心	3	27
食道静脈瘤出血	1	1
口腔内不快感	0	1
急性膵炎	1	1
口内炎	1	4
嘔吐	1	12
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>16</b>	<b>82</b>
無力症	2	10
胸痛	1	2
悪寒	1	2
死亡	3	3
不快感	0	1
疲労	0	1
異常感	0	4
歩行障害	0	1
全身健康状態低下	0	1
炎症	0	1
倦怠感	4	32
浮腫	0	1
末梢性浮腫	1	3
疼痛	0	1
発熱	4	17
圧痛	0	1
口渇	0	1
<b>肝胆道系障害</b>	<b>11</b>	<b>31</b>
肝機能異常	0	1
肝炎	2	2
高ビリルビン血症	5	14
黄疸	3	9
肝障害	1	5
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>18</b>	<b>37</b>
菌血症	1	1
気管支炎	0	1
膀胱炎	0	2
胃腸炎	0	1
歯肉炎	0	1
C型肝炎	7	7
ヘルペスウイルス感染	1	1
带状疱疹	1	7
鼻咽頭炎	0	4
口腔ヘルペス	0	1
咽頭炎	0	1
肺炎	5	5
偽膜性大腸炎	1	1
腎盂腎炎	1	1
副鼻腔炎	0	1
癩風	0	1
尿路感染	1	1
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
転倒	2	4

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
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
<b>臨床検査</b>	<b>33</b>	<b>173</b>
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	2	12
アンモニア増加	1	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	6
血中ビリルビン増加	4	34
血中非抱合ビリルビン増加	1	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	5
血中クレアチニン増加	1	1
血中カリウム減少	1	1
血圧低下	1	1
血圧上昇	1	2
血液検査異常	0	1
血中トリグリセリド増加	1	2
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	3
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	3	3
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	9	62
肝酵素上昇	0	1
C型肝炎RNA増加	0	2
国際標準比増加	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
プロトロンビン時間延長	1	1
左方移動	0	1
トランスアミナーゼ上昇	0	1
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
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>10</b>	<b>35</b>
食欲減退	3	23
脱水	0	1
高血糖	1	1
高カリウム血症	2	2
高尿酸血症	0	4
低血糖	1	1
低カリウム血症	3	3
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>9</b>	<b>22</b>
関節痛	5	10
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

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
四肢不快感	0	2
筋緊張	0	1
筋力低下	1	2
筋肉痛	1	3
頸部腫瘤	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）	1	2
肝癌	1	1
乳頭腫	0	1
<b>神経系障害</b>	<b>20</b>	<b>91</b>
無嗅覚	0	1
灼熱感	0	1
脳出血	3	3
脳梗塞	2	2
意識レベルの低下	1	1
浮動性めまい	1	20
体位性めまい	1	3
異常感覚	0	1
構語障害	0	1
味覚異常	0	2
ジスキネジア	1	1
頭部不快感	0	2
頭痛	2	36
感覚鈍麻	1	3
意識消失	3	3
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	2
くも膜下出血	1	1
失神	2	3
<b>精神障害</b>	<b>3</b>	<b>19</b>
攻撃性	0	1
激越	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	10
易刺激性	0	1
統合失調症	1	1
<b>腎および尿路障害</b>	<b>3</b>	<b>15</b>
着色尿	0	4
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	7
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
乳頭痛	0	1
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>6</b>	<b>22</b>
息詰まり感	0	1

器官別大分類及び基本語	副作用発現件数	
	重篤	総計
咳嗽	2	6
発声障害	0	1
呼吸困難	1	6
鼻出血	0	1
口腔咽頭痛	1	1
呼吸異常	0	1
呼吸窮迫	1	1
呼吸不全	1	1
鼻漏	0	1
痰貯留	0	1
上気道の炎症	0	1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>8</b>	<b>110</b>
脱毛症	0	5
水疱破裂	1	1
冷汗	0	1
皮膚症状	0	2
皮膚嚢腫	0	1
薬疹	1	7
湿疹	0	3
紅斑	0	2
多形紅斑	1	1
毛髪変色	0	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	1	35
全身性そう痒症	0	1
紫斑	0	3
発疹	4	38
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	2
<b>社会環境</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
運動不能	0	1
<b>血管障害</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
潮紅	0	1
ほてり	0	3
高血圧	1	4
蒼白	0	1
血栓性静脈炎	1	1
血管拡張	0	1
<b>総件数</b>	<b>196</b>	<b>841</b>
<b>総例数</b>	<b>122</b>	<b>481</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「体質性黄疸増悪」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。