

# ハーボニー<sup>®</sup>配合錠 に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

# ハーボニー<sup>®</sup>配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ハーボニー <sup>®</sup> 配合錠	有効成分	レジパスビル アセトン付加物、ソホスブビル
製造販売業者	ギリアド・サイエンシズ株式会社	薬効分類	87625
提出年月		平成28年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">アミオダロンとの併用</a>	3	<a href="#">重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与</a>	7	なし	8
<a href="#">B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化</a>	4				
<a href="#">高血圧</a>	5				
<a href="#">脳血管障害</a>	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	9頁	<a href="#">薬剤耐性</a>			9頁

### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	10
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>	
<a href="#">使用成績調査</a>	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">使用成績調査</a>	12

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	12
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>	
<a href="#">アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資料の作成と情報提供</a>	12
<a href="#">アミオダロンとの併用に関する患者向け資料の作成と情報提供</a>	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 7 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 1-9-2  
グラントウキョウサウスタワー16階  
氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社  
代表取締役社長 折原祐治

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年7月3日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	22700AMX00691000
国際誕生日	2014年10月10日		
販売名	ハーボニー <sup>®</sup> 配合錠		
有効成分	レジパスビルアセトン付加物／ソホスブビル		
含量及び剤型	1錠中にレジパスビル 90 mg、ソホスブビル 400 mg を含有 フィルムコート錠		
用法及び用量	通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして 90 mg 及びソホス ブビルとして 400 mg）を12週間経口投与する。		
効能又は効果	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝 硬変におけるウイルス血症の改善		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：

2016年6月17日

変更内容の概要：

1. 重要な特定されたリスクに「高血圧」を追加。
2. 重要な特定されたリスクに「脳血管障害」を追加。

変更理由：

1. 本剤投与後に高血圧の発現が報告されていることから、高血圧に関する注意を喚起するため。
2. 本剤投与後に脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されていることから、脳血管障害に関する注意を喚起するため。

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アミオダロンとの併用	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>海外の市販後症例報告として、本剤とアミオダロンを併用した場合に、症候性の徐脈の他、転帰死亡の心停止、ペースメーカーの植込みを要した症例が報告されている。これら徐脈は概して数時間から数日以内に発現していたが、HCV 治療開始から約 2 週間後に発現したとの報告もある。また徐脈は概して HCV 治療の中止後に消失していた。βブロッカーを投与中の患者、心疾患を有する患者及び重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。なお、徐脈の発現機序は不明である。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>● 追加の医薬品安全性監視活動<ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下において、本剤とアミオダロンとの併用が報告された場合は、当該事象の発現に関して、安全性情報を収集するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項に記載して、注意喚起する。</li><li>● 追加のリスク最小化活動<ol style="list-style-type: none"><li>1. アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資材の作成と情報提供</li><li>2. アミオダロンとの併用に関する患者向け資材の作成と情報提供</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>アミオダロンが本剤と併用された場合の徐脈等の不整脈の発現について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。</p>

## B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化

### 重要な特定されたリスクとした理由：

B型肝炎ウイルス（HBV）感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、HCV直接作用型抗ウイルス薬を開始後、HCV RNA量が低下する一方、HBVの再活性化が報告されている。なお、これらの症例の中には、HBV再活性化により肝機能障害を発現し、死亡に至った症例も含まれる。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 通常の医薬品安全性監視活動
  1. 使用成績調査

#### 【選択理由】

当該患者への本剤の使用によるHBV再活性化が認められた場合には、安全性に関する詳細情報の収集及び評価を行うため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動  
添付文書の使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

本剤投与に先立ちHBV感染の有無を確認すること及び当該患者に投与する場合にはHBVに関連した臨床検査値のモニタリングを行うことを添付文書に記載することにより、当該患者におけるHBV再活性化の徴候や症状に関する注意喚起を行うことで、本剤の適正使用についての理解を促すため。

## 高血圧

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤投与後に高血圧があらわれることがある。また、国内市販後において本剤投与後に収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例が報告されているため。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査

#### 【選択理由】

高血圧に関する事象が認められた場合には、安全性に関する詳細情報の収集及び評価を行うため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動  
添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

本剤投与中には血圧の推移に注意することを添付文書に記載することにより、医療従事者に本剤の適正使用についての理解を促すため。

## 脳血管障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。また、国内市販後において、本剤投与後の脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されているため。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

#### 1. 使用成績調査

#### 【選択理由】

脳血管障害に関する事象が認められた場合には、安全性に関する詳細情報の収集及び評価を行うため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動  
添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

本剤投与後に脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあることを添付文書に記載することにより、医療従事者に本剤の適正使用についての理解を促すため。

## 重要な潜在的リスク

### 重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

異なる重症度の腎障害を有する患者（非 HCV 感染患者）におけるソホスブビル単回経口投与の薬物動態試験（P7977-0915 試験）において、重度腎障害患者（eGFR <30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>）における未変化体及びソホスブビルの主要代謝物（GS-331007）の曝露量（AUC<sub>0-inf</sub>）は腎機能正常患者（eGFR >80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>）に比してそれぞれ 171%及び 451%上昇し、並びに、透析を必要とする腎不全の患者における GS-331007 の曝露量（AUC<sub>0-inf</sub>）は腎機能正常患者に比して、透析前投与で 1280%、透析後投与で 2070%上昇しており、重度腎障害及び透析を必要とする腎不全の患者における臨床データは限られている。また、海外市販後におけるソホスブビルの使用において、重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者において複数の死亡例が報告されているため。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  1. 使用成績調査

##### 【選択理由】

重度腎機能障害又は透析を必要とする腎不全の患者に対する本剤の投与は禁忌とされており、当該患者に使用されていないことを確認するため。しかしながら、もし製造販売後において、当該患者に対する本剤の使用が報告された場合には、安全性及び有効性に関する情報を収集する。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動  
添付文書の「禁忌」及び「薬物動態」の項に記載して注意喚起する。

##### 【選択理由】

重度腎機能障害及び透析を必要とする腎不全の患者に対して本剤を投与してはならないことを医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 本剤の使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。</p>
	<p><b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 使用成績調査（ジェノタイプ 1 の C 型肝炎ウイルスに感染した日本人患者を対象としたハーボニー配合錠の製造販売後前向き観察調査）</p>
	<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 使用実態下での日本人における本剤投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査において、有効性に関する情報を収集するため。なお、本剤投与終了後 12 週及び 24 週時点での持続的ウイルス陰性化（SVR：sustained virologic response、HCV RNA 量が定量下限未満と定義）率を指標として有効性を確認する。</p>
薬剤耐性	
	<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 海外で実施されたレジパスビル／ソホスブビルの第 2 相試験及び第 3 相試験において、HCV NS5B 領域の耐性関連変異として、S282T（n=1）、L159（n=1）及び V321（n=3）が一部の被験者において治療不成功時に検出された。また、NS5A 領域の耐性関連変異として、ジェノタイプ 1a 感染患者においては K24R（n=2）、M28T/A（n=4）、Q30R/H/K/L（n=18）、L31M（n=7）及び Y93H/N（n=14）が、ジェノタイプ 1b 感染患者においては L31V/M/I（n=3）及び Y93H（n=7）が、一部の被験者において治療不成功時に検出された。</p>
	<p><b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 使用成績調査（ジェノタイプ 1 の C 型肝炎ウイルスに感染した日本人患者を対象としたハーボニー配合錠の製造販売後前向き観察調査）</p>
	<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 使用実態下での日本人における本剤投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査において、日常診療で薬剤耐性変異検査が実施されていない患者における本剤投与開始前、投与終了時及び投与終了後（又は中止後）にウイルスシーケンス用のサンプルを収集する。このうち、本剤投与後に SVR を達成しなかった患者のサンプルを用いて、NS5A 領域及び NS5B 領域の耐性変異について解析する。これに加え、日常診療で薬剤耐性変異検査が実施されている患者における、本剤投与開始前、投与終了時及び投与終了後（又は中止後）のデータを収集する。</p>

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>アミオダロンとの併用、重度腎機能障害患者又は透析を必要とする腎不全の患者への投与、B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化、<u>高血圧、脳血管障害</u></p> <p><b>【目的】</b></p> <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 本剤を投与された患者において、使用実態下における副作用の発現状況を把握する。</li></ul> <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 代償性肝硬変患者、インターフェロン不適格／不耐容患者、及び高齢患者における本剤の安全性及び有効性を確認する。</li><li>● 本剤を投与された患者において、本剤投与終了又は中止後12週及び24週時点でのSVR（HCV RNA量が定量下限未満と定義）率を求める。</li><li>● SVRを達成しなかった患者におけるNS5A領域及びNS5B領域の耐性変異を確認する。</li></ul> <p><b>【実施計画案】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 調査実施予定期間：登録開始から3年間</li><li>● 症例登録予定期間：登録開始から2年間</li><li>● 目標症例数：3,000例（登録症例数として） （うち、投与開始時点で代償性肝硬変の患者約1,000例を含む）</li><li>● 登録方法：中央登録方式</li><li>● 安全性に関する観察期間：本剤投与開始から投与終了（又は中止）後、4週まで（約16週間）</li><li>● 有効性に関する観察期間：本剤投与開始から投与終了（又は中止）後、24週まで（最長約36週間）</li><li>● 重点調査事項：代償性肝硬変患者、インターフェロン不適格／不耐容患者及び、高齢患者における安全性、心毒性に関連する有害事象の発現、NS5A阻害剤及び／又はNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の治療歴があり、本剤が投与された患者における薬剤耐性変異及び有効性</li></ul>

**【実施計画の根拠】**

本調査は、ジェノタイプ1のC型肝炎ウイルスに感染し、日常診療下において本剤による治療を受ける成人患者を対象とし、本剤の日本人における安全性と有効性に関する情報を収集し、評価する目的で実施する。

- 目標症例数の設定根拠

本調査で設定した症例数 3,000 例においては、副作用発現頻度が 0.1%以上であれば、95%以上の信頼性で 1 例検出することが可能な症例数として設定した。また、文献等の利用可能な情報に基づく日本人 C 型慢性肝炎患者に占める代償性肝硬変患者の割合を基にすると、登録患者のうち、約 30%（すなわち約 1,000 例）が代償性肝硬変の患者であると予想される。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

本剤の安全性情報について検討を行うため、安全性定期報告時に集計を行う。なお、安全性及び有効性についての包括的な解析は、全登録症例のデータ固定時に行い、安全性定期報告時に最終報告を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

新たな安全性に係る懸念が本調査の結果に基づき確認された場合には、医薬品リスク管理計画書（J-RMP）の改訂の必要性を検討する。また必要に応じて、医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化活動を考慮する。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	詳細は、「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の使用成績調査の項を参照。

### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書等及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資材の作成と情報提供	
	安全性検討事項で「重要な特定されたリスク」として設定したアミオダロンとの併用による徐脈等を含む不整脈の発現に関し、医療従事者の確実な理解と注意を促すことを目的とする。副作用のリスクを最小化するために、本剤納入時に医薬情報担当者は医療従事者に対して、不整脈の徴候等について情報提供を行うと共に、本資材の活用を依頼する。
アミオダロンとの併用に関する患者向け資材の作成と情報提供	
	安全性検討事項で「重要な特定されたリスク」として設定したアミオダロンとの併用による徐脈等を含む不整脈の発現に関し、患者に確実な理解を促すことを目的とする。本剤納入時に医薬情報担当者は医療従事者に対して情報提供を行うと共に、患者に不整脈の徴候及び症状について説明する際に本資材を活用するよう依頼する。またやむを得ず併用する場合には、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うことを徹底させることも目的とする。

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視計画				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視計画				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2016年4月22日提出)
使用成績調査	最終集計解析： 3,000例（登録症例数として）	最終集計解析：全データ固定時（登録開始約3年6ヵ月後を想定）	実施中	最終報告書：安全性定期報告時に作成

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	最終集計解析： 3,000例（登録症例数として）	最終集計解析：全データ固定時（登録開始約3年6ヵ月後を想定）	実施中	最終報告書：安全性定期報告時に作成

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化計画		
添付文書等及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化計画		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資材の作成と情報提供	・安全性定期報告書提出時	実施中
アミオダロンとの併用に関する患者向け資材の作成と情報提供	・安全性定期報告書提出時	実施中