

再審査報告書

令和 6 年 10 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ハーボニー配合錠
有 効 成 分 名	レジパスビル／ソホスブビル
申 請 者 名	ギリアド・サイエンシズ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2） 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 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	① 平成 27 年 7 月 3 日（承認） ② 平成 30 年 2 月 16 日（効能・効果の下線部の追加）
再 審 査 期 間	① 8 年 ② 残余期間（平成 30 年 2 月 16 日～令和 5 年 7 月 2 日）
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	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ハーボニー配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして、「B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）感染の患者又は既往感染者における HBV の再活性化」、「高血圧」、「脳血管障害」及び「併用薬の安全性、及び有効性への影響」が新たに追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- アミオダロンとの併用 - HBV 感染の患者又は既往感染者における HBV の再活性化 - 高血圧 - 脳血管障害 - 併用薬の安全性、及び有効性への影響	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	該当なし
有効性に関する検討事項		
- 使用実態下における有効性 - 薬剤耐性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした使用成績調査	セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした使用成績調査	- 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 - 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

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。なお、セログループ 2 患者への適応拡大の承認に際し、国内外臨床試験の成績等からセログループ 1 患者との安全性プロファイルが類似していると考えられたことから、追加の使用成績調査は計画・実施されなかった。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における副作用の発現状況を把握する。
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、HBV 感染の患者又は既往感染者における HBV の再活性化、高血圧、脳血管障害 <重要な潜在的リスク> 重度腎機能障害又は透析を必要とする腎不全の患者への投与
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	日常診療下で本剤を投与されたセログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変成人患者
実施期間	平成 27 年 11 月～平成 30 年 1 月
目標症例数	3,000 例

観察期間	安全性：本剤投与開始から投与終了（又は中止）後 4 週まで（最長約 16 週間） 有効性：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）
実施施設数	169 施設
収集症例数	3,296 例
安全性解析対象症例数	3,292 例
有効性解析対象症例数	3,194 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 アミオダロンとの併用に関する医療関係者向け資材の概要

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	
目的	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。
安全性検討事項	アミオダロンとの併用
具体的な方法	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ともに、本資材の活用を依頼した。
実施期間	平成 27 年 9 月～継続中

表 5 アミオダロンとの併用に関する患者向け資材の概要

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	
目的	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。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。
安全性検討事項	アミオダロンとの併用
具体的な方法	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ともに、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した。
実施期間	平成 27 年 9 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 3,292 例のうち 197 例に副作用が認められ、発現した副作用は、頭痛 31 例、便秘 26 例、口内炎 16 例等であった。副作用発現割合は 6.0%（197/3,292 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：GS-US-337-0113 試験と GS-US-337-1903 試験の併合）における副作用発現割合 19.1%（55/288 例）を上回ることにはなかった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。高血圧については添付文書の重要な基本的な注意、重大な副作用にて、脳血管障害についても添付文書の重大な副作用にて注意喚起を行っていることから、追加の安全対策が必要となる問題はないと判断した。

表 6 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	3,292 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
アミオダロンとの併用（該当症例 1 例）	0	0
HBV 感染の患者又は既往感染者における HBV の再活性化（該当症例 69 例）	0	0
高血圧	0	8（0.2%）
脳血管障害	4（0.1%）	0
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（該当症例 0 例）	0	0

各安全性検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version（24.1）

なお、承認時に使用成績調査で収集することとされた、インターフェロン（以下、「IFN」）治療に不適格又は不耐容の患者、高齢者、代償性肝硬変患者に対する副作用発現割合は表 7 のとおりであった。各検討事項の有無別で副作用発現割合は大きく異ならず、発現した副作用も承認時までの臨床試験で発現した副作用と異なる傾向はなかった。また、同様に使用成績調査で収集することとされた心毒性に関する事象（定義は別添参照）として、13 例（0.4%）に 14 件の副作用が発現し、その内訳は高血圧 6 件の他、血圧上昇 2 件、第二度房室ブロック、期外収縮、プリンツメタル狭心症、洞性不整脈、上室性期外収縮及び心室性期外収縮各 1 件であった。重篤な副作用としていずれも心血管疾患を合併する患者 3 例に 4 件（第二度房室ブロック、期外収縮、プリンツメタル狭心症、心室性期外収縮）が発現し、転帰は第二度房室ブロックの未回復以外はいずれも回復であった。心毒性に関する副作用については、平成 29 年 2 月に「その他の副作用」の項に徐脈、房室ブロック、心房細動を追加しており、因果関係が明らかな症例は集積していないことから現時点での追加の安全対策は不要と判断した。

表 7 使用成績調査におけるその他の検討事項別の副作用発現状況

安全性解析対象症例数		3,292 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合%）
IFN 治療	不適格／不耐容	894	64（7.2）
	適格／耐容	2,398	133（5.6）
高齢者 （65 歳以上）	該当	2,085	130（6.2）
	非該当	1,207	67（5.6）
代償性肝硬変 （投与開始時）	あり	504	38（7.5）
	なし（慢性肝炎）	2,729	153（5.6）

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 109 例 112 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 1,135 例 1,579 件、予測できない非重篤な副作用は 1,450 例 2,384 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の未知の副作用のうち、基本語別で総数 30 件以上収集された副作用は表 8 の

とおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれの副作用に関しても、原疾患、併用薬等本剤以外の複数の要因が考えられる、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,391	3,963	1,135	1,579	1,450	2,384
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）	332	373	327	368	5	5
肝癌	45	45	45	45	0	0
再発肝癌	45	45	45	45	0	0
肝細胞癌	175	175	175	175	0	0
代謝および栄養障害	126	142	35	36	96	106
食欲減退	49	49	5	5	44	44
神経系障害	273	328	104	123	179	205
浮動性めまい	89	89	7	7	82	82
心臓障害	135	173	86	104	57	69
動悸	33	33	4	4	29	29
胃腸障害	397	484	117	149	295	335
腹水	35	35	35	35	0	0
下痢	67	67	5	5	62	62
嚥下障害	43	43	1	1	42	42
嘔吐	40	40	7	7	33	33
筋骨格系および結合組織障害	99	130	14	16	87	114
関節痛	32	32	1	1	31	31
腎および尿路障害	157	172	66	70	96	102
腎機能障害	100	100	38	38	62	62
一般・全身障害および投与部位の状態	267	327	68	72	207	255
発熱	72	72	8	8	64	64
臨床検査	626	804	213	230	421	574
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67	67	7	7	60	60
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32	32	3	3	29	29
血圧上昇	61	61	17	17	44	44
薬剤耐性遺伝子型検査陽性	129	129	107	107	22	22
血小板数減少	31	31	7	7	24	24

同一症例に基本語が同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は1件と計算した。

MedDRA/J version 26.0

※：30件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 3,194 例について、SVR12 率¹⁾は 98.5% (3,146/3,194 例)、SVR24 率は 97.8% (2,108/2,156 例) であり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅲ相試験：GS-US-337-0113 試験）における SVR12 率及び SVR24 率 100%（いずれも 157/157 例）と大きく異ならなかった。また、承認時に使用成績調査で収集することとされた、IFN 治療に不適格又は不耐容の患者、高齢者、代償性肝硬変患者、NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の治療歴のある患者

¹⁾ 本剤投与終了後一定期間までウイルス陰性化（HCVRNA が定量下限未満）が持続した患者の割合を意味し、x 週間まで持続した割合を SVR x 率と記載する。

(以下、「治療歴のある患者」)に対する有効性については表9のとおりであり、治療歴のある患者の治療歴別の検討において、DCL/ASN 併用療法²⁾の治療歴を有する症例における SVR12 率及び SVR24 率が低かったが、他の療法及び検討事項の有無別の SVR は大きく異ならなかった。

本剤治療後にウイルス学的不応症例であった 48 例のうち、ベースライン又は治療終了後の NS5A 領域関連耐性変異の検査結果を有する 34 例中 33 例に既知の薬剤耐性変異 Y93 及び/又は L31 変異が認められた。DCL/ASN 併用療法の治療歴を有する症例では当該治療歴を有していない症例と比較して Y93 と L31 両方の耐性変異を有している割合が高く (それぞれ 3/6 例、0/8 例)、治療終了後も同様であった (それぞれ 6/8 例、1/8 例)。このため、今回の結果は DCL/ASN 併用療法により、薬剤耐性に係る NS5A 領域の変異を有するウイルスが高頻度に認められたものと考えられた。なお、収集された耐性変異の情報はいずれも既知のものであることから、現時点での措置対応は不要と判断した。

表9 各検討事項別の本剤の有効性の比較

有効性解析対象			3,194 例	
検討項目			SVR12 率 (%) (達成例数/該当例数)	SVR24 率 (%) (達成例数/該当例数)
IFN 治療	不適格/不耐容		98.9 (857/867)	98.5 (666/676)
	適格/耐容		98.4 (2,289/2,327)	97.4 (1,442/1,480)
高齢者 (65 歳以上)	該当		98.2 (1,996/2,032)	97.4 (1,348/1,384)
	非該当		99.0 (1,150/1,162)	98.5 (760/772)
代償性肝硬変	あり		95.7 (467/488)	94.0 (331/352)
	なし※1		99.0 (2,625/2,651)	98.5 (1,731/1,757)
NS5A 阻害剤又は NS3/4A プロテアーゼ 阻害剤による治療歴	あり		95.2 (357/375)	93.3 (250/268)
	SMP/PegIFN/RBV		98.6 (213/216)	98.1 (157/160)
	VNP/PegIFN/RBV		96.4 (27/28)	95.7 (22/23)
	TLP/PegIFN/RBV		98.5 (65/66)	97.7 (43/44)
	DCL/ASN		83.0 (78/94)	75.4 (49/65)
	なし (HCV 治療歴なし)		99.1 (1,990/2,009)	98.6 (1,297/1,316)
ベースライン時の 耐性変異※2	ジェノタイプ 1a	変異あり	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
		変異未検出	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)
	ジェノタイプ 1b	変異あり	97.0 (445/459)	96.3 (367/381)
		変異未検出	100 (419/419)	100 (335/335)

SMP : シメプレビル、PegIFN : ペグインターフェロン、RBV : リバビリン、VNP : バニプレビル、TLP : テラプレビル、
DCL : ダクラタスビル、ASN : アスナプレビル

※1 肝硬変 (代償性及び非代償性) を有していない患者

※2 ベースライン時に NS5A 領域の耐性変異検査結果が得られた症例を対象としている

再審査期間中に薬剤耐性に関連する措置報告及び研究報告はなかったが、使用成績調査以外の情報として、自発報告の 845 例において薬剤耐性の発現/薬効欠如に関連する事象 (薬効欠如 776 例、薬剤耐性遺伝子型検査陽性 129 例、治療不成功 63 例、ウイルス変異検出 17 例、ウイルス学的失敗 15 例等) が報告された。薬効欠如に関連する事象と共に変異が報告された 447 例のうち 24 例に、本剤の治療前又は治療後に本剤の医薬品リスク管理計画書に記載³⁾のない変異が報告された。主な変異は NS5A 領域の P32del (17 例)、L31F (9 例)、Q54H (6 例)、A92K (5 例) であり、変

²⁾ 本邦での該当療法は「ジメンシー配合錠」又は「スンベプラカプセル 100 mg」と「ダクルインザ錠 60 mg」の併用。再審査申請時点でいずれも承認整理されている。

³⁾ 医薬品リスク管理計画書に記載のある耐性変異は以下のとおり。

NS5B : S282T、L159、V321

ジェノタイプ 1a 感染患者における NS5A : K24R、M28T/A、Q30R/H/K/L、L31M、Y93H/N

ジェノタイプ 1b 感染患者における NS5A : L31V/M/I、Y93H

異に係る情報は集積したが、有効性に及ぼす影響についての確証的な報告はなく、新たな耐性変異を示唆する根拠が限定されていることから、現時点では薬剤耐性に関して対応措置は不要と判断した。

以上の検討から、現時点において、本剤の使用実態下における有効性に問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に本剤中のレジパスビル含有量が承認規格を上回った2ロットの自主回収（クラスⅡ）を行った（平成29年6月）。その他に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は14件、研究報告は17件であった（表10）。国内での対応として、措置報告②、⑤、⑥、⑦については令和2年2月の添付文書の改訂により、措置報告③については平成28年5月の添付文書改訂対応済みである。その他の措置報告及び研究報告についても情報入手時点で添付文書改訂の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① AMD と SMP/SOF 併用時の重度の徐脈及び心ブロックについて、MHRA による医薬品安全対策情報の公表及び AMD と C 型肝炎治療薬併用時の徐脈リスクの注意喚起、及び ANVISA による警告通知（2 件、英国・ブラジル、平成 27 年 9 月） ② PRAC 及び Medsafe による、C 型肝炎 DAA の添付文書改訂の勧告（ビタミン K 拮抗薬との相互作用に伴う PT-INR の減少）、並びに、SOF 含有製剤の米国添付文書の改訂（3 件、英国・ニュージーランド・米国、平成 28 年 6 月～平成 29 年 11 月） ③ FDA、HC 等による、C 型肝炎 DAA 治療を受けている HBV（既往含む）感染者の HBV の再燃リスクの警告（3 件、米国・カナダ・EU・豪州、平成 28 年 10 月、同年 12 月） ④ 肝硬変患者への DAA 治療時には、肝代償不全の臨床兆候をモニターすべきとの Medsafe の声明（ニュージーランド、平成 29 年 5 月） ⑤ PRAC、Swissmedic による、EU 内の HCV に対する DAA についての添付文書改訂の勧告（糖尿病患者の DAA 使用時の低血糖）。また、MHRA による同様の内容の注意喚起（3 件、英国・スイス、平成 30 年 11 月、同年 12 月） ⑥ HC によるレビューの結果、糖尿病患者の DAA 使用と血糖異常に関連性があると結論付けられ、HC は各 DAA の添付文書を改訂し、製造販売業者と協力して当該リスクを通知する旨の公表（カナダ、令和 2 年 3 月） ⑦ 添付文書の改訂（糖尿病患者に対する DAA 投与後の血糖異常及びスティーブンス・ジョンソン症候群の追記）（オーストラリア、令和 4 年 2 月）
研究報告	① HCV に対する SOF と他の DAA の併用症例に発現した重篤な徐脈性不整脈の報告（平成 27 年 12 月） ② HCV 関連肝細胞癌に対する IFN フリー療法後の未知の腫瘍の再発報告（平成 28 年 4 月） ③ C 型肝炎に対する DAA 治療後の肝細胞癌に関する報告（13 件、平成 28 年 11 月～平成 29 年 8 月） ④ HCV 感染に対する、SOF をベースとした治療の安全性評価（平成 29 年 7 月） ⑤ SOF 投与がラットの下顎歯槽突起を生じるとした非臨床研究（平成 30 年 5 月）

AMD：アミオダロン、SMP：シメプレビル、SOF：ソホスブビル、ANVISA：ブラジル国家衛生監督庁、PRAC：EMA（欧州医薬品庁）のファーマコビジランス・リスク評価委員会、Medsafe：ニュージーランドの医薬品・医療機器安全承認局、DAA：直接作用型抗ウイルス薬、PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比（採取血液が凝固するまでに要する時間）、FDA：米国食品医薬品局、HC：カナダ保健省、Swissmedic：スイス治療用品庁、EU：欧州連合、MHRA：英国医薬品・医療製品規制庁

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項等の定義

安全性検討事項等	該当する MedDRA PT 等
アミオダロンとの併用	一般名がアミオダロン塩酸塩である薬剤を併用している症例
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	PT：慢性 B 型肝炎、先天性 B 型肝炎感染症、B 型肝炎、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陰性、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎表面抗原陰性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎免疫、B 型肝炎再活性化、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、急性 B 型肝炎、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 DNA 減少、B 型肝炎ウイルス検査陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎コア抗体陰性、B 型肝炎表面抗体陽性、B 型肝炎表面抗体陰性、B 型肝炎 e 抗体陽性、B 型肝炎 e 抗体陰性、周産期 HBV 感染
高血圧	SMQ：「高血圧」（狭域）に包含される PT
脳血管障害	SMQ：「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害」、「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態」、「出血性中枢神経系血管障害」、又は「虚血性中枢神経系血管障害」（いずれも狭域）に包含される PT
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	調査票の「腎機能障害の内容」の欄で、腎障害の重症度が「重度」又は「透析を必要とする腎不全」と報告された患者
心毒性に関連する副作用	SMQ：「不整脈」、「心不全」、「心筋症」、「高血圧」、「虚血性心疾患」及び「トルサード・ド・ポアント／QT 延長」（狭域）に包含される PT

SMQ：標準検索式、PT：基本語