

ハーボニー[®]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®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®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		令和2年3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
アミオダロンとの併用	3	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	8	該当なし	9
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	4				
高血圧	5				
脳血管障害	6				
併用薬の安全性、及び有効性への影響	7				
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	10頁	薬剤耐性	10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
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	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
通常のリスク最小化活動	12
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料の作成と情報提供	12
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	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

令和2年3月13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
氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社
代表取締役社長 ルーク・ハーマンス

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®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90mg、ソホスブビル400mg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90mg及びソホスブビルとして400mg）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）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：

2019年9月2日

変更内容の概要：

1. 重要な特定されたリスクとして、新たに「併用薬の安全性、及び有効性への影響」を設定したことに伴い「1. 医薬品リスク管理計画の概要」を更新。

変更理由：

1. 新たに重要な特定されたリスクが同定されたため。

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>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。● 追加のリスク最小化活動<ol style="list-style-type: none">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 <p>【選択理由】</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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

高血圧	
	<p>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。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【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。</p>

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

【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」の項及び患者向医薬品ガイド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。

併用薬の安全性、及び有効性への影響

重要な特定されたリスクとした理由：

いくつかの論文等により C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、本剤による抗ウイルス治療に伴いワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量等使用している併用薬の用量調節が必要となった症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

【選択理由】

本件に関する事項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「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤投与後に併用薬の用量調節が必要になる可能性があることを添付文書に記載することにより、医療従事者に注意を促すため。

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 m²）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_{0-inf}）は腎機能正常患者（eGFR >80 mL/分/1.73 m²）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_{0-inf}）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

【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、並びに患者向医薬品ガイド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>有効性に関する検討事項とした理由： 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>有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし</p>
薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 海外で実施されたレジパスビル／ソホスブビルジェノタイプ1のC型肝炎ウイルス感染患者を対象とした第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>有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし</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
該当なし

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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
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市販直後調査	該当せず	販売開始後6ヵ月	終了	作成済み （2016年4月提出）
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	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）	終了	作成済み （2018年9月提出）

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
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	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）	終了	作成済み （2018年9月提出）

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