

ソブリアード®カプセル 100mg 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ヤンセンファーマ株式会社に
あります。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。

ヤンセンファーマ株式会社

ソブリアードカプセル100mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ソブリアードカプセル100mg	有効成分	シメプレビルナトリウム
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	625
提出年月		平成28年6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
光線過敏関連事象	3	白血球減少・好中球減少	8	該当なし	
重篤な高ビリルビン血症	3	貧血	8		
敗血症	5	多形紅斑	9		
脳出血	5				
肝機能障害	6				
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型肝炎ウイルス再活性化	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下の有効性		10	薬剤耐性		10

↓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	
使用成績調査	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
	頁
使用成績調査	13

↓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	14
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 6 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田 3 丁目 5 番 2 号
氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社
代表取締役社長
クリストファー・フウリガン 印

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	2013 年 9 月 27 日	薬効分類	625
再審査期間	8 年	承認番号	22500AMX01833000
国際誕生日	2013 年 9 月 27 日		
販売名	ソブリアードカプセル 100mg		
有効成分	シメプレビルナトリウム		
含量及び剤型	1 カプセル中シメプレビルナトリウム 102.93mg (シメプレビルとして 100mg)		
用法及び用量	通常, 成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し, 投与期間は 12 週間とする。本剤は, ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え), 及びリバビリンと併用すること。		

効能又は効果	セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者
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	2015 年 5 月 14 日
変更内容の概要:	<ul style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスクに「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 型肝炎ウイルス再活性化」を追加。 代表取締役社長名の変更。 重要な不足情報の設定が無い旨を明示。 ソブリアード使用成績調査の登録期間の変更。
変更理由:	<ul style="list-style-type: none"> B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において, C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与後, B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており, C 型肝炎直接型抗ウイルス薬のクラスラベリングとして使用上の注意に注意喚起が追記されたため。 代表取締役社長交代のため。 記載がなかったため, 明示。 登録症例数が登録目標症例数に達したため。

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	
光線過敏関連事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内後期第II相試験（C215試験）及び国内第III相試験4試験（HPC3003, HPC3008, HPC3004及びHPC3010試験）の5試験の併合解析において、光線過敏関連有害事象の発現率は、本剤 100 mg 12週群でPegIFN及びRBV群（以下、PR群）よりも高かった [本剤 100 mg 12週群1.5%（5/330例），PR群0%（0/73例）]。</p> <p>海外のプラセボ対照無作為比較試験併合解析において、光線過敏関連有害事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群よりも高く [本剤 150 mg 12週群3.6%（52/1455例），プラセボ群0.6%（4/692例）]，本剤 150 mg 12週群で重篤例が2例認められ，そのうち1例は本剤中止に至った。</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>国内外の臨床試験及び市販後使用経験から、光線過敏関連事象に関する特有の安全性上の懸念は認められていないため、通常の医薬品安全性監視活動を通じて光線過敏関連事象の情報を収集し、継続して包括的に評価を行う。</p> <p>光線過敏関連事象に関する新たな安全性上の懸念が確認された場合は、追加の安全性監視活動の要否を検討する。</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として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
重篤な高ビリルビン血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内市販後において、本剤 100mgとペグインターフェロンα2a又は2b及びリバビリンとの3剤併用療法中に、本剤との因果関係が否定できない重篤な高ビリルビン血症が発現し、肝機能障害又は腎機能障害から死亡に至った症例が複数報告されており、肝機能障害及び腎機能障害の発現に高ビリルビン血</p>

症の関与が考えられる。
国内後期第II相試験（C215試験）及び国内第III相試験4試験（HPC3003, HPC3008, HPC3004及びHPC3010試験）の5試験の併合解析において、ビリルビン上昇関連有害事象の発現率は、本剤 100 mg 12週群でPR群よりも高かった〔本剤 100 mg 12週群31.5%（104/330例）、PR群8.2%（6/73例）〕。本剤 100 mg 12週群で発現した104例中1例が重篤例であった。

非臨床試験（in vitro試験）において、臨床で認められた血漿中ビリルビン濃度の上昇には、本剤によるOATP1B1又はMRP2阻害作用の関与が示唆されている。

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
- ・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】

使用実態下における、重篤なビリルビン上昇関連事象の発現割合、好発時期等を把握するため、使用成績調査を実施する。

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として、添付文書の「警告」「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。

【選択理由】

医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。

敗血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内市販後において、本剤 100mgとペグインターフェロンα 2a又は2b及びリバビリンとの3剤併用療法中に、死亡例を含む本剤との因果関係が否定できない敗血症が報告されている。</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、敗血症の情報を収集し、包括的に評価を行う。 敗血症に関する新たな安全性上の懸念が確認された場合は、追加の安全性監視活動の要否を検討する。</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】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</p> <p>【選択理由】 医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
脳出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内市販後において、本剤 100mgとペグインターフェロンα 2a又は2b及びリバビリンとの3剤併用療法中に、死亡例を含む本剤との因果関係が否定できない脳出血が報告されている。</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて、脳出血の情報を収集し、評価を行う。 脳出血に関する新たな安全性上の懸念が確認された場合は、追加の安全性監視活動の要否を検討する。</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】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</p>

	<p>【選択理由】 医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内市販後において、本剤 100mg とペグインターフェロン α 2a 又は 2b 及びリバビリンとの3剤併用療法中に、死亡例を含む本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されている。 非臨床試験（イヌ）において肝細胞壊死が認められている。</p>
	<p>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】 使用実態下における、肝機能障害関連事象の発現割合、好発時期等を把握するため、使用成績調査を実施する。</p>
	<p>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として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 【選択理由】 医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
<u>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型肝炎ウイルス再活性化</u>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与後、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、B型肝炎ウイルス再活性化から肝機能障害を発現し、死亡に至った症例も報告されている。</u></p>
	<p>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】 <u>通常の医薬品安全性監視活動を通じて、B型肝炎ウイルス感染又は既往を有する患者への投与によるB型肝炎ウイルス再活性化の情報を収集し、包括的に評価を行う。</u></p>

B型肝炎ウイルス再活性化に関する新たな安全性上の懸念が確認された場合は、追加の安全性監視活動の要否を検討する。

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として、添付文書の「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】

医療機関に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
白血球減少・好中球減少	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内市販後において、本剤 100mgとペグインターフェロンα 2a又は2b及びリバビリンとの3剤併用療法中に、本剤との因果関係が否定できない重篤な白血球減少又は好中球減少が報告されている。</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 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における、白血球減少・好中球減少関連事象の発現割合、好発時期等を把握するため、使用成績調査を実施する。</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として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
貧血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内後期第II相試験（C215試験）及び国内第III相試験4試験（HPC3003, HPC3008, HPC3004及びHPC3010試験）の5試験の併合解析において、本剤との因果関係が否定できない重篤な貧血が1例認められた。</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 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における、貧血関連事象の発現割合、好発時期等を把握するため、使用成績調査を実施する。</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として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載

	<p>して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>多形紅斑</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内後期第II相試験（C215試験）及び国内第III相試験4試験（HPC3003, HPC3008, HPC3004及びHPC3010試験）の5試験の併合解析において本剤との因果関係が否定できない重篤な多形紅斑が1例認められた。</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 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における、多形紅斑関連事象の発現割合、好発時期等を把握するため、使用成績調査を実施する。</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として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関及び患者に対し、確実な情報提供及び注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後の使用実態下において、セログループ1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））のC型慢性肝炎患者を対象に使用成績調査を実施し、有効性を把握するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</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： 使用成績調査において、C型慢性肝炎症例を収集し、日常診療下における安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p>
薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内第III相試験4試験（HPC3003, HPC3008, HPC3004及びHPC3010試験）において、日本人C型慢性肝炎患者の治療失敗例に高頻度（75.0～92.9%）で標的分子NS3プロテアーゼのアミノ酸変異が検出され、41, 80, 122, 132, 155, 168, 169又は174位アミノ酸のいずれか1カ所以上に変異が認められた。これらのうち、主な変異はD168Vの単独変異であった。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 通常の医薬品安全性監視活動</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： 国内外の文献・学会報告又は海外PSUR等から薬剤耐性に関する情報を収集し評価する。</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・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク</p> <ul style="list-style-type: none">・ 重篤な高ビリルビン血症・ 肝機能障害 <p>重要な潜在的リスク</p> <ul style="list-style-type: none">・ 白血球減少・好中球減少・ 貧血・ 多形紅斑 <p>【目的】 セログループ1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎患者を対象に，ソブリアードカプセル 100mg（以下，本剤）の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【調査実施期間】 登録期間：2013 年 12 月から 2015 年 8 月末 調査期間：2013 年 12 月から 2017 年 12 月末</p> <p>【目標症例数】 2,200 例（登録目標例数）とする。</p> <p>【実施方法】 中央登録方式にて実施する。</p> <p>【観察期間】 本剤を含む 3 剤併用療法開始から治療終了（又は中止）後 24 週間までとする。安全性に関する観察期間は治療終了（又は中止）までとし，有効性に関する観察期間は治療終了（又は中止）後 24 週間までとする。</p> <p>【実施計画の根拠】 国内臨床試験 5 試験併合解析において最も低い副作用の発現割合は，0.23%（1/436 例）であった。臨床試験における安全性の検討は限られた範囲のものであり，本調査ではより低頻度の副作用についても検討を行う必要があることから，発現割合 0.15%（発現割合 0.23% に対して約 2/3 のリスク比に相当する頻度）の副作用についても検出可能となるよう症例数を設定した。評価対象症例として 2000 例収集することにより，発現割合 0.15% の副作用を 95% 以上の確率で少なくとも 1 例検出することが可能となる。これにより国</p>

内臨床試験を下回る発現割合の副作用についても検討に加えることができ、本剤の安全性について十分検討することが可能となる。本調査における脱落率を約 10%と想定し、登録目標症例数を 2200 例と設定する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

使用成績調査以外の国内、海外の安全性情報を含め、包括的に評価を行う必要があるため、規制当局に「安全性定期報告」により定期的に報告を行い、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。

【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】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・重篤な高ビリルビン血症等について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、情報提供を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

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
該当なし

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活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査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活動				
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
使用成績調査（C型慢性肝炎）	2,200 例	安全性定期 報告時，再審 査申請時	実施中	安全性定期 報告時，再 審査申請時

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（C型慢性肝炎）	2,200 例	安全性定期 報告時，再審 査申請時	実施中	安全性定期 報告時，再 審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書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		
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
安全性速報の作成及び配布	2014年10月24日	終了