スンベプラカプセル100 mg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についての責任はブリストル・マイヤーズ スクイブ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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

スンベプラカプセル 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	スンベプラカプセル 100 mg	有効成分	アスナプレビル
製造販売業者	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	薬効分類	87625
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
肝機能障害、肝予備能低下	3	重度の腎機能障害患者への投与	6	該当なし	7
多形紅斑	4				
血小板減少	4				
間質性肺炎	4				
B 型肝炎ウイルスの再活性化	5				

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	8頁	薬剤耐性の発現	8 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	9
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	9
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	11

↓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	
医療従事者向け資材（適正使用ハンドブック）の作成と提供	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

平成 28 年 6 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長殿

住所：東京都新宿区西新宿六丁目 5 番 1 号
氏名：ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
代表取締役社長
ダビデ・ピラス

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	2014 年 7 月 4 日	薬効分類	87625
再審査期間	8 年	承認番号	22600AMX00765000
国際誕生日	2014 年 7 月 4 日		
販売名	スンベプラカプセル 100 mg		
有効成分	アスナプレビル		
含量及び剤型	スンベプラカプセル 100 mg は 1 カプセル中アスナプレビル 100 mg を含有する白色～微黄色の軟カプセルである。 なお、添加剤として、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カプリル酸カプリン酸モノグリセリド、ポリソルベート 80 及びジブチルヒドロキシトルエン、また、カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン及び酸化チタンを含有する。		
用法及び用量	通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。		
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	再審査期間中 2015 年 3 月 20 日に「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次のいずれかのウイルス血症の改善　・インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者　・インターフェロンを含む治療法で無効となった患者」の効能効果を「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」に変更した効能効果で承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴
前回提出日： 2016 年 4 月 11 日
変更内容の概要： 1. 重要な特定されたリスクに「B 型肝炎ウイルスの再活性化」を追加。 2. 5.3 リスク最小化計画の一覧に「B 型肝炎ウイルス再活性化に関する適正使用のお願いの作成と提供」を追加。
変更理由： 1. C 型肝炎ウイルス及び B 型肝炎ウイルスの共感染患者において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、B 型肝炎ウイルスの再活性化した症例が報告され、中には肝機能障害から死亡に至った症例が報告されているため。 2. 適正使用のお願いの作成と提供を実施したため。

1　医薬品リスク管理計画書の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害、肝予備能低下	
	重要な特定されたリスクとした理由： インターフェロン（IFN）を含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者、及び前治療無効患者を対象とした本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法による国内臨床試験（AI447017、AI447026）で、グレード 3 又は 4 の ALT 及び AST 増加は、有害事象として、それぞれ 8.2%（21/255 例）及び 5.9%（15/255 例）で報告された。グレード 3 又は 4 の血中ビリルビン増加は 0.8%（2/255 例）であった。4.7%（12/255 例）の被験者が ALT、AST、血中ビリルビン増加のいずれかにより投与を中止した。投与期間中の重篤な有害事象として、AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加が 1 例の被験者において報告された。 IFN を含む治療法に適格の未治療患者及び前治療再燃患者を対象とした本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法による国内臨床試験（AI447031）において、IFN を含む治療法に適格の未治療患者では、グレード 3 又は 4 の ALT 及び AST 増加は、有害事象として、それぞれ 10.1%（12/119 例）及び 5.0%（6/119 例）で報告された。グレード 3 又は 4 の血中ビリルビン増加は報告されなかった。投与中止に至った肝機能検査値異常の有害事象は、ALT 増加（5 例）及び AST 増加（2 例）であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。投与期間中の重篤な有害事象として、ALT 増加及び AST 増加（いずれもグレード 4、関連あり）が 1 例の被験者において報告された。前治療再燃患者では、22 例中 1 例（4.5%）で発現した ALT 増加及び AST 増加がグレード 3 と報告され、被験者はこれらの事象により治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象として報告された肝機能検査値異常はなかった。 臨床試験において、本剤の投与により肝機能障害が認められているため。 また、国内製造販売後において、本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法開始後に、肝予備能低下によると考えられる腹水があらわれた症例や特に代償性肝硬変の症例で肝予備能低下から肝不全に至ったと考えられる症例（AST、ALT 等の増加を伴わない症例を含む）が集積されており、中には AST、ALT の増加から減少に転じたのち死亡した症例も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】 製造販売後において、肝機能障害、肝予備能低下に関する情報を広く収集するため通常の医薬品安全性監視活動を行う。また、使用実態下における本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法による肝機能障害の発現率、発現時期及びリスク因子を検討し、肝予備能低下に関する事象の発現状況を確認するため、使用成績調査において更に情報を収集する。
	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として、添付文書の「重要な基本的注意」、「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。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	1. 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験等における肝機能障害の発現状況に関する情報、肝予備能低下に関する注意及び定期的な肝機能検査の必要性を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
多形紅斑	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法と因果関係が否定できない重篤な多形紅斑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】 製造販売後において、多形紅斑に関する情報を収集するため。
	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として、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】 多形紅斑が発現する可能性について情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。
血小板減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法と因果関係が否定できない重篤な血小板減少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】 製造販売後において、血小板減少に関する情報を収集するため。
	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として、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】 血小板減少が発現する可能性について情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法と因果関係が否定できない間質性肺炎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】 製造販売後において、間質性肺炎に関する情報を収集するため。
	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として、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】 間質性肺炎が発現する可能性について情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。
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： C 型肝炎ウイルス及び B 型肝炎ウイルスの共感染の患者において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、B 型肝炎ウイルスの再活性化した症例が報告され、中には肝機能障害から死亡に至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】 製造販売後において、B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を収集し、必要に応じて追加の安全対策を検討するため。
	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として、添付文書の「慎重投与」、「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】 B 型肝炎ウイルスの再活性化が発現する可能性について情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。

重要な潜在的リスク	
重度の腎機能障害患者への投与	
	重要な潜在的リスクとした理由： HCV に感染していない腎機能が正常な被験者及び腎機能障害被験者を対象に、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩及び beclabuvir(国内未承認)の配合錠（国内未承認）を用いたときの薬物動態を評価した。 血液透析を行っていない重度の腎機能障害被験者では、腎機能が正常な被験者と比較してアスナプレビルの AUC が約 2 倍に増加した。また、末期腎不全被験者に血液透析を行った直後のアスナプレビルの Cmax 及び AUC は、腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ 11%及び 16%低かった。 重度の腎機能障害を合併する患者は国内臨床試験では組み入れ対象から除外されており、安全性に関するデータが得られていないが、血液透析を行っていない重度の腎機能障害患者では、副作用発現のリスクが上昇する可能性があるため。
	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】 製造販売後において、重度の腎機能障害患者への使用に関する情報を広く収集するため。
	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として、添付文書の「慎重投与」、「薬物動態」の項及び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として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 重度の腎機能障害患者への使用に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ダクルインザ錠 60 mg/スンベプラカプセル 100 mg 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 投与終了 24 週後に HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）に達した（SVR24）患者の割合を指標として有効性を確認するため。 本治療法の有効性に影響を与えると考えられる要因を把握するため。
薬剤耐性の発現	
	有効性に関する検討事項とした理由： HCV レプリコン細胞を本剤存在下で培養した結果、本剤に対する耐性が生じた。耐性化したジェノタイプ 1b レプリコンの NS3 プロテアーゼドメインの遺伝子を解析した結果、活性部位のアミノ酸残基に変異が認められ、NS3 プロテアーゼの D168 の A、G、H、V 又は Y への置換が耐性の原因であることが確認された。これらの置換を有するジェノタイプ 1b の組換えレプリコンに対する EC_{50}値は野生型の 16～280 倍であった。 IFN を含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者、及び前治療無効患者を対象とした本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法による国内外臨床試験（AI447017、AI447026 及び AI447011）における投与後に発現した薬剤耐性変異の指標として、ウイルス学的無効（試験期間を通して）の発現率は 16.5%（45/273 例）であった。 IFN を含む治療法に適格の未治療患者及び前治療再燃患者を対象とした本剤とダクラタスビル塩酸塩との併用療法による国内臨床試験（AI447031）における投与後に発現した薬剤耐性変異の指標として、ウイルス学的無効の発現率は IFN 治療適格の未治療患者では 13.4%（16/119 例）であり、前治療再燃患者では 9.1%（2/22 例）であった。 本剤の非臨床試験及び臨床試験においても変異が検出されたため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ダクルインザ錠 60 mg/スンベプラカプセル 100 mg 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法によるウイルス学的ブレイクスルー（投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log_{10}を超えて増加）及びリラプスは、薬剤耐性の発現と関連することから、治療期間中及び中止症例の HCV RNA 量を確認するため。

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
【安全性検討事項】 肝機能障害、肝予備能低下、重度の腎機能障害患者への投与 【有効性に関する検討事項】 薬剤耐性の発現 【主要目的】 本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法の使用実態下での安全性及び有効性を、特に肝機能障害及び薬剤耐性の発現に注目して検討 【副次目的】 投与終了 24 週後に HCV RNA 量が定量下限未満（検出せず）に達した（SVR24）患者の割合を指標として有効性を確認 【探索的目的】 本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法による肝機能障害の発現状況及びリスク因子を検討 副作用の発現頻度に影響を与えると考えられるリスク因子の把握 本治療法の有効性に影響を与えると考えられる要因の把握（ベースライン時の耐性変異等） 【実施計画】 実施期間： 調査期間は発売開始から 2 年 6 ヵ月（登録期間は発売開始から 12 ヵ月以内） 目標症例数： 3000 例（うち C 型代償性肝硬変患者 1000 例） 0.1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するために、全体の登録目標症例数を 3000 例と設定した。なお、追加適応も本調査に含めることとした。 また、本療法のインターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容あるいは無効の C 型代償性肝硬変患者への投与経験は限られていること、並びに追加適応の C 型代償性肝硬変患者への投与経験は得られていないことを踏まえ、C 型代償性肝硬変患者について、1000 例を目標に登録を行うこととした。 実施方法： 本剤及びダクラタスビル塩酸塩が採用・納入された医療機関のうち、本調査が実施可能な施設を対象に本調査を実施する。本調査は中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。ただし、C 型代償性肝硬変患者については、1000 例登録されるまでは契約締結前から本療法で治療されていた患者をレトロスペクティブに登録することを可能とする。安全性の観察期間として 28 週間（本剤投与期間の 24 週間及び投与期間終了後 4 週間）、有効性（SVR24）の観察期間として治療終了後 24 週間とする（48 週間）。 重点調査項目：

	肝機能障害 【実施計画の根拠】 セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎の日本人患者における本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法の使用実態下での安全性及び有効性を確認するために使用成績調査を実施する。 肝機能障害は、本剤の特定されたリスクである。臨床試験の対象患者は選択され症例数も限られており、使用条件が実臨床とは異なっていることから、使用成績調査において更に情報を収集し、使用実態下での本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法による肝機能障害の発現状況及びリスク因子をより詳細に検討する。 薬剤耐性の発現は、本剤の有効性に関する検討事項である。臨床試験の対象患者は選択され症例数も限られており、使用条件が実臨床とは異なっていることから、使用成績調査において更に情報を収集し、使用実態下での本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法による C 型肝炎ウイルスのブレイクスルーの発現状況を確認する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 • 本剤の投与期間 24 週間及び投与終了後 4 週間の安全性を確認するため、すべての患者の 28 週間の安全性データが収集できた段階で中間解析を実施する。 • 本剤の有効性指標である SVR24 を達した患者の割合を確認するため、すべての患者の 48 週のデータが収集できた段階で最終解析を実施し、最終報告書を作成する。 • 安全情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計する。 【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、RMP の見直しを行う。 • 肝機能障害の発現状況やリスク因子が明らかとなった場合には、添付文書や医療従事者向け資材の改訂要否を検討する。 • 薬剤耐性の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。 • 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
医療従事者向け資材（適正使用ハンドブック）の作成と提供
【安全性検討事項】 肝機能障害、肝予備能低下、重度の腎機能障害患者への投与 【有効性に関する検討事項】 薬剤耐性の発現 【目的】 本剤及びダクラタスビル塩酸塩併用療法の安全性及び有効性の包括的な情報並びに本剤投与患者における肝機能障害、肝予備能低下、薬剤耐性の発現状況、重度の腎機能障害患者への投与に関する情報を提供することで、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に MR が当該資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査及び使用成績調査の結果が得られた各時点において、資材配布状況、製造販売後推定使用患者数、市販直後調査での副作用の発現状況及び使用成績調査での副作用発現率を確認する。それらの結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、または医薬品安全性監視活動から新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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
市販直後調査	該当せず	販売開始後 2、4、6 ヵ月	終了	作成済み（2015 年 4 月提出）
使用成績調査	3000 例 • 28 週間データ収集時	• 安全性定期報告書提出時 • 28 週間データ収集時	実施中	調査終了時

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	3000 例 • 24 週間データ収集時 • 48 週間データ収集時	• 安全性定期報告書提出時 • 24 週間データ収集時 • 48 週間データ収集時	実施中	調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドの作成と提供		
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
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヵ月間 評価の予定時期：販売開始後 2、4、6 ヵ月 報告の予定時期：販売開始後 8 ヵ月	終了
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
B 型肝炎ウイルス再活性化に関する適正使用のお願いの作成と提供	—	終了