

バニヘップ[®]カプセル 150mg 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 MSD 株式会社
にあります。当該製品の適正使用 に利する以外の営利目的に本資料を利用する
ことはできません。

MSD 株式会社

バニヘップ®カプセル 150mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	バニヘップ®カプセル150mg	有効成分	バニプレビル
製造販売業者	MSD 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
B 型肝炎ウイルスの再活性化	3	肝機能障害患者への投与	5	該当なし	8
胃腸障害 (嘔吐、悪心、下痢等)	4	血液障害 (血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、ヘモグロビン減少)	6		
		精神医学的事象 (抑うつ、うつ病)	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					
薬剤耐性	9頁	使用実態下における有効性	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
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	10
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	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	13
追加のリスク最小化活動	
なし	13

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 : 東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号
北の丸スクエア

氏 名 : MSD 株式会社 代表取締役社長

ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 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	2014年9月26日	薬効分類	625 抗ウイルス剤
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX01313000
国際誕生日	2014年9月26日		
販売名	バニヘップ®カプセル 150mg		
有効成分	バニプレビル		
含量及び剤型	1カプセル中に 150mg		
用法及び用量	本剤は、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。 <ul style="list-style-type: none">• 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与する。• インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、24 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 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	なし
備考	

変更の履歴	
前回提出日：	<u>平成 28 年 6 月 13 日</u>
変更内容の概要：	1. <u>代表取締役社長名を変更した。</u>
変更理由：	1. <u>2016 年 7 月 1 日付で代表取締役社長が交代したため。</u>

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	
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>C型肝炎直接型抗ウイルス薬治療を受けたC型肝炎ウイルス感染患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝機能障害を発現した症例やさらに死亡に至った症例が報告されている。</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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報を収集するとともに、製造販売後におけるB型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況を把握するため。</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として、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、注意を喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>C型肝炎ウイルス/B型肝炎ウイルス共感染患者に関する「使用上の注意」により、医療関係者に安全性に配慮しながら使用するよう注意を促す。</p>

胃腸障害（嘔吐、悪心、下痢等）

重要な特定されたリスクとした理由：

日本人C型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（043試験）において、胃腸障害（嘔吐、悪心及び下痢等）の発現率が、ペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンの2剤併用群 [46.9%（46/98例）] と比較し、バニプレビルを加えた3剤併用群 [12週投与群62.2%（61/98例）、24週投与群52.6%（51/97例）] で高かった。

胃腸障害（嘔吐、悪心及び下痢等）の多くは軽度又は中等度で、可逆的であり、重篤な有害事象や投与の中止はまれで、適切な処置によって投与継続は可能であった。ただし、製造販売後は様々な背景を有する患者に使用されるため、その程度や発現傾向が変化する可能性が否定できないことから、慎重に監視していくことが重要と考えた。

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、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

通常の安全性監視活動を介して情報を収集するとともに、製造販売後における重度又は重篤な胃腸障害の発現状況を把握するため。

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「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載し、注意を喚起する。

【選択理由】

- 胃腸障害の発現状況に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促す。

重要な潜在的リスク	
肝機能障害患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. C型慢性肝炎に罹患していない被験者を対象に、肝機能障害がバニプレビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した海外第 I 相試験（005試験）では、中等度の肝機能障害患者の血漿中AUC_{0-∞}及びC_{max}の平均値は、それぞれ対応する健康被験者対照群と比較して3.11倍及び2.21倍に上昇した。 2. 肝機能障害を合併するC型慢性肝炎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。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>重度の肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者）は本剤（並びに併用薬のリバビリン）で「禁忌」とされているが、軽度又は中等度の肝機能障害患者に投与される可能性があるため、投与された場合の安全性を把握する。</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「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「中等度の肝機能障害患者」を記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者においては本剤の血中濃度が上昇することを医療関係者に対し確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意喚起することにより、リスクが低下すると考えられる。</p>

血液障害（血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、ヘモグロビン減少）

重要な潜在的リスクとした理由：

併用薬であるペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンの代表的な副作用として血球減少がある。日本人C型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（043試験）では、バニプレビルを加えた3剤併用群において、好中球減少、白血球減少、貧血及びヘモグロビン減少の発現率は、ペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンの2剤併用群と比較し有意な違いはなかった。血小板減少は有意差の確認はしていないが、バニプレビルを加えた3剤併用群において発現率に数値的な変化はみられなかった。また、発現した事象のうち、重篤なものはなかった。このように、臨床試験においてこれら事象のリスクが増大することはなかったものの、本剤を含む3剤併用療法でも認められている重大な副作用であるため、潜在的リスクとしてモニタリングすることが適切と考えた。

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】

本剤と併用されるペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンは、ペグイントロン[®]皮下注用及びレベトール[®]カプセルとしてMSD株式会社より製造販売されている。MSD株式会社は、従来よりこれら2剤の副作用情報を収集する体制と2剤での市販後自発報告データ等を有するため、既存の医薬品安全性監視活動の範囲で適切に情報を収集し、必要な安全対策を講じることが可能と考えられる。

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「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。

【選択理由】

本剤を含む3剤併用療法で認められている副作用を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことにより、リスクが低下すると考えられる。

精神医学的事象（抑うつ、うつ病）

重要な潜在的リスクとした理由：

バニプレビル作用ではないものの、併用薬であるペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンの代表的な副作用として精神医学的事象がある。日本人C型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（043試験）では、バニプレビルを加えた3剤併用群におけるうつ病の発現率は、ペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンの2剤併用群と比較し有意な違いはなかった。抑うつ気分は発現率が低く有意差の確認はしていないが、バニプレビルを加えた3剤併用群において発現率に数値的な変化はみられなかった。日本人C型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験で発現したこれらの事象は、既治療患者を対象とした044試験で報告された1例を除き、いずれも非重篤であった。このように、臨床試験においてこれら事象のリスクが増大することはなかったものの、本剤を含む3剤併用療法でも認められている重大な副作用であるため、潜在的リスクとしてモニタリングすることが適切と考えた。

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】

本剤と併用されるペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンは、ペグイントロン[®]皮下注用及びレバトール[®]カプセルとしてMSD株式会社より製造販売されている。つまりMSD株式会社は、従来よりこれら2剤の副作用情報を収集する体制と2剤での市販後自発報告データ等を有するため、既存の医薬品安全性監視活動の範囲で適切に情報を収集し、必要な安全対策を講じることが可能と考えられる。

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「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。

【選択理由】

本剤を含む3剤併用療法で認められている副作用を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことにより、リスクが低下すると考えられる。

重要な不足情報	
該当なし	
	重要な不足情報とした理由：
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

1.2 有効性に関する検討事項

薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内外の臨床試験において、バニプレビルに対する耐性変異を有するウイルスが報告されている。</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として、文献・学会報告により情報を収集する。</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： バニプレビル耐性変異を持つHCV慢性感染患者が存在している可能性はあるものの、現時点では薬剤耐性変異の有無を確認することは一般医療の範疇ではなく、その影響も明確ではない。したがって、特定の調査・試験を実施する予定はない。ただし、通常の医薬品安全性監視活動のうち、文献・学会報告を収集することで、耐性変異に関する情報を入手し、本剤のリスクベネフィットバランスを継続的に評価することが可能であると考ええる。</p>
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： 使用実態下の有効性に関する情報を収集する。</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： 日常の診療下において、C型慢性肝炎患者に対する本剤の安全性及び有効性について把握し、安全性及び有効性に影響を与える要因について検討することを目的とし、使用成績調査において、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>

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・学会及び外国措置報告等の情報収集・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】</p> <p>血液障害（血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、ヘモグロビン減少）、うつ病、胃腸障害（嘔吐、悪心、下痢等）、肝機能障害患者、高齢者、B型肝炎ウイルスの再活性化</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2015年9月-2019年3月（3年間6ヵ月） 登録期間：2015年9月-2017年9月（2年間） 調査予定症例数：1,500例 調査方法：プロスペクティブな中央登録方式により実施する。 観察期間：本併用療法が開始された時点から、本剤、ペグイントロン及びレベトールの各薬剤がいずれも中止あるいは終了となった時点までの期間を本併用療法期間（投与期間）とし、本併用療法終了後に24週間の経過観察期間を設ける。本併用療法期間及び経過観察期間を観察期間とする。</p> <p>【設定根拠】</p> <p>再審査期間が終了したペグイントロン及びレベトール2剤併用療法は2つの調査情報を有しており、2つの調査の安全性集計対象の合計例数は1,574例である。 本剤の市場に依存するが今回これとほぼ同数の1,500例を設定し安全性及び有効性について検討する。なお、調査集団が異なるため、これら2つの調査の結果と本剤の使用成績調査の結果を単純に比較できないことを考慮しつつも、3剤併用療法での副作用発現傾向（副作用発現割合やその種類）について、2剤併用療法の2つの調査の結果を参照しつつ検討・考察する予定である。 1,500例の収集により、発現割合0.20%の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出できる。 また、本剤の臨床試験で発現した副作用のうち、最低発現割合であった副作用0.35%</p>

<p>(1/288例)も95%の確率で少なくとも1例検出できる予定である。 高齢者(65歳以上)については、1,500例収集することで360例が予想され[*]、1%の発現割合の副作用を95%の確率で1例以上検出することが可能である。</p> <p>[*])ペグイントロン及びレベトールの2剤併用療法でC型慢性肝炎患者を対象とした製造販売後調査の2調査では、調査症例のうち高齢者(65歳以上)の割合は約24%であった。</p> <p>【節目となる予定時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【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。</p> <ul style="list-style-type: none">• 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。• 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更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： 添付文書による情報提供 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	
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				
副作用、文献・学会及び外国措置報告等の情報収集・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				
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	販売開始から 6ヵ月間	終了	作成済（2015 年7月16日提出）
使用成績調査	1,500例（目標症例数）	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の 安全性定期報告時に提出

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
使用成績調査	1,500例（目標症例数）	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の 安全性定期報告時に提出

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
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告時期：調査終了から 2 ヶ月以内	終了