

エプクルーサ[®]配合錠
に係る医薬品リスク管理計画書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

エプクルーサ®配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エプクルーサ®配合錠	有効成分	ソホスブビル/ベルパタスビル
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
提出年月日		令和5年5月17日	

1.1. 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】
アミオダロン併用時の症候性徐脈	貧血	ジェノタイプ 3、4、5又は6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者における安全性
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		
高血圧		
脳血管障害		
併用薬の安全性、及び有効性への影響		
1.2. 有効性に関する検討事項		
C 型非代償性肝硬変患者における長期の有効性 (長期予後)	薬剤耐性	

↓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
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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性 (生存状況及び肝細胞癌の発症) を評価することが目的の特定使用成績調査

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
アミオダロンとの併用リスクに関する医療従事者向け及び患者向け資材の作成と情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年1月8日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	23100AMX00001000
国際誕生日	2016年6月28日		
販売名	エプクルーサ®配合錠		
有効成分	ソホスブビル 400 mg ベルパタスビル 100 mg		
含量及び剤形	1錠中ソホスブビル 400 mg、ベルパタスビル 100 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	<p><未治療又は前治療歴のない 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></p> <p><C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善></p> <p>通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を12週間経口投与する。</p> <p><前治療歴を有する 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></p> <p>リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして 400 mg 及びベルパタスビルとして 100 mg）を24週間経口投与する。</p>		
効能又は効果	C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非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	2022年8月24日にC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変又はC型非代償性肝硬変におけるウイルス血症改善の効能又は効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得。

変更の履歴

前回提出日：

令和4年8月24日

変更内容の概要：

1. 「ジェノタイプ 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の安全性を評価することが目的の特定使用成績調査」に関する記載を、「1.1 安全性検討事項」の重要な不足情報「ジェノタイプ 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者における安全性」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」より削除。また、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動の実施状況及び報告書の作成予定日を更新。
2. 「C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性（生存状況及び肝細胞癌の発症）を評価することが目的の特定使用成績調査」の実施計画書及び実施要綱の改訂（軽微な変更）（添付資料）。

変更理由：

1. 「ジェノタイプ 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の安全性を評価することが目的の特定使用成績調査」が終了したため。
2. 「C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性（生存状況及び肝細胞癌の発症）を評価することが目的の特定使用成績調査」の実施計画書及び実施要綱における責任者変更、業務受託者の会社名変更、実施計画書の添付資料追加のため。

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	
アミオダロン併用時の症候性徐脈	
重要な特定されたリスクとした理由：	
	ソホスブビルを含む治療レジメンと合わせてアミオダロンを投与し症候性徐脈を発現した症例及びペースメーカーによる治療介入を要した症例が報告されている。また、海外市販後において、アミオダロン投与中にソホスブビル含有製剤が投与された患者で致命的な心停止が報告されている。徐脈は概して数時間から数日以内に発現していたが、C型肝炎ウイルス（HCV）治療開始から約2週間後まで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合併する患者では、アミオダロンの併用により症候性徐脈の発現リスクが増加するおそれがある。なお、徐脈の発生機序は不明である。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
	<ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動
【選択理由】	
	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。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
	<ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（電子添文）の「8. 重要な基本的注意」、「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の項及び「11.2 その他の副作用」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として、本剤とアミオダロン併用のリスクに関する医療従事者向け及び患者向け資材を作成し、情報提供する。
【選択理由】	
	アミオダロンが本剤と併用された場合の症候性徐脈の発現について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、また、やむを得ずアミオダロンと本剤の併用が必要な場合には、心電図モニタリングを実施するなど本剤の適正使用についての理解を促すため。

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

重要な特定されたリスクとした理由：

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬による治療を開始後、B 型肝炎ウイルス（HBV）/ C 型肝炎ウイルス（HCV）共感染の患者において、HBV の再活性化が報告されている。HBV の再活性化は、肝炎症状の増悪、トランスアミナーゼ値の増加、ビリルビン値の増加、肝不全及び死をもたらす可能性がある。

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

【選択理由】

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として、電子添文の使用上の注意の「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」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】

医療従事者が本剤投与に先立ち 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、HBV/HCV 共感染の患者に対する本剤の適正使用についての理解を促すため。

高血圧

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、ソホスブビル含有製剤の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おり、高血圧はソホスブビル含有製剤の重要な特定されたリスクとされているため。

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】

当該患者への本剤の使用による高血圧が認められた場合には、安全性に関する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として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」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。

【選択理由】

本剤投与後に高血圧があらわれることがあることを電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載することにより、適切に情報提供するため。

脳血管障害

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、ソホスブビル含有製剤の投与後の脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が報告されており、脳血管障害はソホスブビル含有製剤の重要な特定されたリスクとされているため。

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】

当該患者への本剤の使用による脳血管障害が認められた場合には、安全性に関する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として、電子添文の使用上の注意の「11.1 重大な副作用」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電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載することにより、適切に情報提供するため。

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】

- 電子添文の「8. 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電子添文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

貧血

重要な潜在的リスクとした理由：

溶血性貧血はリバビリンの主な副作用であり、リバビリンによる貧血は多くの場合、投与開始後 1～2 週間以内に発現する。投与初期にはヘモグロビン値が顕著に低下する可能性があることから、本剤とリバビリンの併用療法開始前及び開始後は定期的に（臨床的に必要と判断される場合はより頻回に）、ヘモグロビン量の確認を行うことが推奨されるとともに、臨床的に必要と判断される患者に対してはその後も経過観察を行う。これまでの臨床試験成績において、貧血は本剤とリバビリンの併用療法において認められている副作用である。

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

【選択理由】

当該患者への本剤の使用による貧血が認められた場合には、安全性に関する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として、電子添文の「11.1 重大な副作用」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】

本剤とリバビリンの併用療法で認められている副作用を、医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤及びリバビリンの適正使用についての理解を促すため。

重要な不足情報

ジェノタイプ 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

国内第 3 相臨床試験において、ジェノタイプ 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者における使用経験は極めて限られているため。

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】

本剤の使用実態下において、当該患者における副作用発現状況を収集し、評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

該当なし

【選択理由】

現状、リスク最小化活動が必要な状況ではないため。

ジェノタイプ 1 又は 2 の C 型非代償性肝硬変患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

国内第 3 相臨床試験においてジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 の C 型非代償性肝硬変患者に関する安全性プロファイルは確認されているが、安全性解析対象は 102 例であり、使用経験が限られているため。

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】

本剤の使用実態下において、当該患者における副作用発現状況を収集し、評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

該当なし

【選択理由】

現状、リスク最小化活動が必要な状況ではないため。

1.2 有効性に関する検討事項

C 型非代償性肝硬変患者における長期の有効性（長期予後）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>C 型非代償性肝硬変患者において、SVR の達成（臨床試験における有効性の評価指標（※））と死亡率又は肝細胞癌の発症率との関連について得られている情報は限定的であるため。</p> <p>※国内臨床試験における有効性の主要評価項目は SVR12 率（本剤投与終了後からその 12 週後までに血中 C 型肝炎ウイルスの陰性化が持続している患者の割合）であった。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性(生存状況及び肝細胞癌の発症)を評価することが目的の特定使用成績調査</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：</p> <p>本特定使用成績調査は、C 型非代償性肝硬変日本人患者を対象として、使用実態下における本剤の長期有効性に関する情報、特に本剤投与後の生存状況及び肝細胞癌の発症状況に関する情報を収集するため実施する。</p>
薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>C 型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験で、本剤の 12 週間投与により再燃を認めた 4 例中 3 例において試験治療下で出現した新たな耐性変異として NS5A 領域の L31I 及び／又は Y93H/N を認めたが、NS5B 領域に新たな耐性変異の出現はなかった。C 型肝炎直接型抗ウイルス薬による前治療歴を有するジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変を対象とした国内第 3 相臨床試験において、本剤とリバビリンの 24 週間併用投与を受けた 93.3% (56/60 例) の被験者でベースライン時に NS5A 耐性変異が検出されたが、そのうち 96.4% (54/56 例) が SVR12 を達成した。本剤とリバビリンの 24 週間併用投与により再燃を認めた 2 例では、NS5A 又は NS5B 領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった。製造販売後において、新たな耐性変異が認められる可能性があるため有効性に関する検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>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：</p> <p>本剤の薬剤耐性について検討するため、使用実態下において NS5A 耐性変異、NS5B 耐性変異に関する情報を収集する。また、予定する 2 つの特定使用成績調査を通じて収集した詳細情報も活用する（2 章及び 3 章参照）。</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
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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。なお、重要な不足情報である「ジェノタイプ1又は2のC型非代償性肝硬変患者における安全性」及び有効性に関する検討事項である「薬剤耐性」に関する情報についても収集、評価する。</p>
追加の医薬品安全性監視活動
なし

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

C型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性（生存状況及び肝細胞癌の発症）を評価することが目的の特定使用成績調査

【有効性に関する検討事項】

C型非代償性肝硬変患者における長期の有効性（長期予後）

【目的】

- ・ 本調査の対象患者において持続的ウイルス陰性化（Sustained virologic response、以下SVR）の有無と生存及び肝細胞癌の発症との関連を評価する。

【実施計画】

- ・ 調査実施予定期間：登録開始から約6年
- ・ 患者登録予定期間：登録開始から2年
- ・ 対象症例：C型非代償性肝硬変患者
- ・ 目標登録症例数：130例
- ・ 登録方法：連続調査方式（レトロスペクティブな登録を可とする）
- ・ 症例追跡期間：本剤投与開始後、最大5年間

【実施計画の根拠】

本特定使用成績調査では、ジェノタイプ 1 から 6 の C 型非代償性肝硬変患者において、本剤の長期有効性に関する情報の収集、評価を行う。

- 目標症例数の設定根拠：SVR 達成有無別の生存率を 97.2%及び 65.2%（15 ヶ月追跡時点）、肝細胞癌の発症率を 5.4%及び日本人の無治療下における高発生率を勘案して 14.0%（それぞれ 15 ヶ月追跡時点）と見積もり、使用実態下における SVR 率を 80%と仮定した。本調査での症例数を 100 例とし、約 5 年間の観察を行った場合の検出力は、生存率及び肝細胞癌の発症率でそれぞれ 99%以上及び 81%となる {Lakatos normal approximation method one-sided log-rank test;有意水準=0.05（片側検定）}。なお 5 年間の観察期間中に追跡不能となる症例を考慮し、30%を追加した 130 例を目標登録症例数とした。
- 症例追跡期間の設定根拠：DAA による治療後の肝細胞癌の発症・再発を評価した系統的レビューを含む最近のいくつかの試験 {Waziry 2017, Cheung 2016, Ioannou 2018, Pinero 2019} では、肝細胞癌の発症・再発のリスクの評価が約 2 年から 3 年間の観察により可能であると報告されており、この中には本邦での結果 {Nagata2017} も含まれている。統計学的に有意な結果が短期間で期待されたとしても、5 年間の観察期間は、本調査の主目的である SVR 達成有無別の生存率及び肝細胞癌の発症率を比較し評価するために必要な情報を入手可能な期間として設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

長期の有効性に関する集積結果は、収集でき次第安全性定期報告時に報告する。また、有効性についての包括的な解析は、全登録症例のデータ固定時に行い、安全性定期報告時及び再審査申請時に報告を行う。

【当該調査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】

本調査の結果に基づき新たな有効性に係る懸念が確認された場合は、本剤の医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討する。また、必要に応じて、電子添文の改訂や適正使用資材の作成などの対策を講じる。

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： 電子添文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リスクに関する医療従事者向け及び患者向け資材の作成と情報提供	
	<p>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し、本剤納入時に医療従事者に対して情報提供を行い、患者に不整脈の徴候及び症状を説明するよう依頼する。</p> <p>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日間は入院下での心電図モニタリングを考慮すること、患者及びその家族等には、退院後少なくとも2週間は不整脈の徴候及び症状の発現に注意して観察し、異常が認められた場合には主治医に相談するなど適切な対応を徹底させることを目的とする。</p>

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）				
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 6 カ月	終了	作成済み (2019年10月提出)
ジェノタイプ 3、4、5 又は 6 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の安全性を評価することが目的の特定使用成績調査	25 例（登録症例数として）	・安全性定期報告時（最終報告） ・再審査申請時	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>(2022年9月提出)</u>

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
C型非代償性肝硬変患者におけるエプクルーサ配合錠の長期有効性（生存状況及び肝細胞癌の発症）を評価することが目的の特定使用成績調査	130例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時（最終報告） ・再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書は全症例のデータ固定後の安全性定期報告時に含める

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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
市販直後調査	販売開始後6ヵ月	終了
アミオダロンとの併用リスクに関する医療従事者向け及び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