

ジメンシー配合錠に係る 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

ジメンシー配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ジメンシー配合錠	有効成分	ダクラタスビル塩酸塩/アスナプレビル/ベクラブビル塩酸塩
製造販売業者	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	薬効分類	87625
提出年月		平成29年12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	血液毒性	8	該当なし	10
多形紅斑	4	重度の腎機能障害患者への投与	8		
血小板減少	5				
間質性肺炎	6				
B型肝炎ウイルスの再活性化	6				
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		11頁	薬剤耐性の発現		11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	12
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	12
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査	14

↓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	15
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	15

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 12 月 21 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
ジャン・クリストフ・バルラン

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	2016 年 12 月 19 日	薬効分類	87625
再審査期間	8 年	承認番号	22800AMX00720000
国際誕生日	2016 年 12 月 19 日		
販売名	ジメンシー配合錠		
有効成分	ダクラタスビル塩酸塩/アスナプレビル/ベクラブビル塩酸塩		
含量及び剤型	ダクラタスビル塩酸塩 16.5 mg (ダクラタスビルとして 15 mg)、アスナプレビル 100.0 mg、ベクラブビル塩酸塩 39.6 mg (ベクラブビルとして 37.5 mg) を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には 1 回 2 錠を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与期間は 12 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	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより、患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更履歴

前回の提出：

平成 28 年 12 月 20 日

変更内容の概要：

1. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動として実施された市販直後調査に関する記載を削除、医薬品安全性監視計画の一覧およびリスク最小化計画の一覧の市販直後調査の実施状況の更新。

変更理由：

1. 市販直後調査の終了のため。

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			
肝機能障害、肝予備能低下			
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第3相試験（AI443117試験）において、Grade 3 又は 4 の ALT 増加、AST 増加に加え、本剤投与 4 週間未満の投与初期には Grade 3 又は 4 の高ビリルビン血症が確認されている。高ビリルビン血症発現時にはアルブミンの低下と INR の上昇がみられ肝予備能への影響の可能性が考えられた。また、ALT とビリルビンの高度上昇が同日に発現した代償性肝硬変の 1 例は薬剤性肝障害の可能性（以下、pDILI*）の基準に該当し重度の肝障害に至った。</p> <p>国内第3相試験（AI443117試験）において ALT 増加、AST 増加、高ビリルビン血症の発現状況は以下のとおりである。</p>			
		未治療例 (Genotype 1b)	未治療例及び IFN 既治療例の合計 (Genotype 1b/1a)
	有害事象 (%)	DCV/ASV/ BCV N=149	DCV/ASV/ BCV N=217
全 Grade	ALT 増加	26.8%	23.0%
	AST 増加	22.1%	19.4%
	高ビリルビン血症	14.8%	14.7%
Grade 3-4	ALT 増加	16.1%	13.8%
	AST 増加	10.7%	9.2%
	高ビリルビン血症	5.4%	5.5%
<p>尚、海外で pDILI に該当した被験者は 1 例であり、国内外で pDILI に該当した計 2 例はいずれも代償性肝硬変患者であった。</p> <p>* pDILI の定義</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ALT がベースラインまたは最低値のいずれか低い方の値の 5 倍以上、かつ ULN（基準値上限）の 10 倍以上、かつ 2) 総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ 3) ALT 上昇及び高ビリルビン血症について、その他の直接的かつ明白な原因がない（例えば、急性ウイルス性肝炎、胆汁うっ滞、C 型肝炎以外の肝疾患の合併症、肝毒性のある薬剤投与歴等があれば除外する） 			
<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>			

- 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) 特定使用成績調査

【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し、必要に応じて追加の安全対策を検討するため。また、使用実態下における本剤による肝機能障害、肝予備能低下の発現状況を確認し、発現時期及びリスク因子を検討するため、特定使用成績調査において重点調査項目とし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「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（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

臨床試験等における肝機能障害、肝予備能低下の発現状況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、定期的な肝機能検査の実施を促すため。

多形紅斑

重要な特定されたリスクとした理由：

ダクラタスビル塩酸塩とアスナプレビルとの併用療法の国内製造販売後において、重篤な多形紅斑が報告されている。

国内第3相試験（AI443117試験）においても、有害事象として本剤投与例の1.4%（3例）で報告され、このうち1例は重篤な有害事象として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) 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、多形紅斑に関する情報を広く収集し、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「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（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

多形紅斑に関する情報を医療従事者に対し提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

ダクラタスビル塩酸塩とアスナプレビルとの併用療法の国内製造販売後において、重篤な血小板減少が報告されている。

国内第3相試験（AI443117試験）においても、Grade 3又は4の有害事象として血小板減少症が本剤投与例の5例（2.3%）、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象として3例（1.4%）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】

- 通常の実薬品安全性監視活動
- 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1) 特定使用成績調査

【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広く収集し、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「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（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

<p>多形紅斑に関する情報を医療従事者に対し提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺炎</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ダクラタスビル塩酸塩とアスナプレビルとの併用療法の国内製造販売後において、間質性肺炎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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、間質性肺炎に関する情報を広く収集し、必要に応じて追加の安全対策を検討するため。</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 of リスク最小化活動として、添付文書「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 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎に関する情報を医療従事者に対し提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>B 型肝炎ウイルスの再活性化</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査

【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広く収集し、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。
- 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（適正使用ガイド）の作成と提供

【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、適正な使用を促すため。

重要な潜在的リスク

血液毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

ダクラタスビル塩酸塩のイヌにおける反復投与毒性試験ではヒトの 9.7 倍の曝露量 (AUC) で骨髄に対する影響が認められ、サル の 4 ヶ月反復投与毒性試験ではヒトの約 1.5 倍の曝露量 (AUC) でリンパ系細胞過形成が認められたため。

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) 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、血液毒性に関する情報を広く収集し、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】

なし

【選択理由】

製造販売後の医薬品安全性監視活動から、リスク最小化活動が必要と判断される場合には設定する。

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、本剤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 C_{max} 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本剤の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、アスナプレビルの曝露量の増大により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) 特定使用成績調査

【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投与に関する情報を広く収集し、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「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（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

重度の腎機能障害患者への投与に関する情報を医療従事者に対し提供し、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	
	<p>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。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び主要の概要並びに選択理由： 日常の診療下における本剤の有効性について把握するため。</p>
薬剤耐性の発現	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： HCV レプリコン細胞アッセイにおいて、ダクラタスビル、アスナプレビル又はベクラブビルの単剤適用で薬剤耐性が発現したため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び主要の概要並びに選択理由： 本剤の耐性変異の獲得についての情報を詳細に把握するため。</p>

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	
特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝機能障害、肝予備能低下、多形紅斑、血小板減少、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、血液毒性、重度の腎機能障害患者への投与</p> <p>【目的】</p> <p>セログループ1（ジェノタイプ1）の日本人C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者を対象とし、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的とする。</p> <p>主目的</p> <p>副作用として発現する肝機能障害、肝予備能低下の発現状況を把握し、影響を与える背景因子を検討する。</p> <p>副次的目的</p> <p>(1) 副作用の発現状況を把握し、影響を与える背景因子を検討する。</p> <p>(2) 有効性に影響を与える背景因子を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：</p> <p>(1) 調査期間：販売開始から33ヵ月</p> <p>(2) 登録期間：販売開始から24ヵ月</p> <p>調査症例数：1,000例（うちC型代償性肝硬変患者300例）</p> <p>実施方法：全例調査方式</p> <p>重点調査事項：肝機能障害、肝予備能低下、血小板減少、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤の投与される患者数を市場調査から算定し、1,000例と設定した。</p> <p>また、目標症例数を1,000例と設定することで、0.3%の頻度で発現する副作用を95%の信頼度で少なくとも1例検出することが可能となる。</p>	

【節目となる予定の時期及びその根拠】

本剤の安全性情報について検討を行うため、安全性定期報告時に集計を行う。なお、安全性及び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、安全性定期報告時に最終報告を行う。

【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】

- 肝機能障害、肝予備能低下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。
- 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

特定使用成績調査
2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

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の作成と提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝機能障害、肝予備能低下、多形紅斑、血小板減少、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、重度の腎機能障害患者への投与</p> <p>【目的】</p> <p>臨床試験等における肝機能障害、肝予備能低下の発現状況に関する情報及び肝機能モニタリングの重要性を注意喚起すること、及び多形紅斑、血小板減少、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報及び重度の腎機能障害患者への投与に関する注意を行うことにより、副作用の早期検出と適切な処置のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】</p> <p>市販直後調査及び特定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、副作用の発現状況及び検査の実施状況を確認する。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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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				
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	販売開始から6ヵ月	<u>終了</u>	<u>作成済み(2017年10月提出)</u>
特定使用成績調査	1,000例	安全性定期報告時 調査終了時	<u>実施中</u>	調査終了後の 安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

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
特定使用成績調査	1,000 例	安全性定期報告時 調査終了時	<u>実施中</u>	調査終了後の 安全性定期報告時

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	販売開始から6ヵ月	<u>終了</u>
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>