

グラジナ[®]錠 50mg 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

グラジナ[®]錠 50mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	グラジナ [®] 錠 50mg	有効成分	グラゾプレビル水和物
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87625
提出年月		平成28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	3	該当なし	5	該当なし	5
B型肝炎ウイルスの再活性化	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
薬剤耐性					6
使用実態下における有効性					6

↓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		7
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		7
市販直後調査		8
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		9

↓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		10
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査		10

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12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	平成28年9月28日	薬効分類	625 抗ウイルス剤
再審査期間	8年	承認番号	22800AMX00710000
国際誕生日	<u>平成28年9月28日</u>		
販売名	グラジナ [®] 錠50mg		
有効成分	グラゾプレビル水和物		
含量及び剤型	含量：1錠中に50 mg（グラゾプレビルとして） 剤型：素錠		
用法及び用量	通常、成人にはグラゾプレビルとして100 mg を1日1回経口投与する。 本剤はエルバスビルと併用し、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	・ 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：

平成28年10月14日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査の実施状況を「実施中」と変更した。
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の使用成績調査の実施状況を「実施中」と変更した。
3. 国際誕生日を平成28年9月28日に変更した

変更理由：

1. 平成28年11月18日に販売開始となり、市販直後調査を開始したため。
2. 平成28年12月20日より使用成績調査を開始したため。
3. グラゾプレビル水和物は日本での承認に先立って米国で承認されたが、エルバスビルとの配合剤としての承認のため、本剤の国際誕生日は単剤として始めて承認された日本の承認日であることから、日本での承認日に変更した。

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）でグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を非肝硬変又は肝硬変患者に併用投与した際、1.4%（4/293例）に基準値上限5倍超のAST増加、2.0%（6/293例）に基準値上限5倍超のALT増加が認められたが、プラセボ群（非肝硬変患者のみ）では基準値上限5倍超のALT又はAST増加は認められなかった（0/74例）ことから、重要な特定されたリスクとした。</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> <ol style="list-style-type: none">1) 通常の医薬品安全性監視活動2) 追加の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">・ 市販直後調査・ 使用成績調査 <p>【選択理由】 肝機能障害の製造販売後における発現割合及び発現時期を把握するため。</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> <ol style="list-style-type: none">1) 通常のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none">・ 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意を喚起する。2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">・ 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】 臨床試験における肝機能障害の発現状況に関する情報、及び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し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

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：

B 型肝炎ウイルス及びC 型肝炎ウイルスの共感染の患者において、経口の直接作用型抗ウイルス薬の投与開始後、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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 市販直後調査
 - ・ 使用成績調査

【選択理由】

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。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」に記載し注意を喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 市販直後調査による情報提供

【選択理由】

B 型肝炎ウイルス検査の必要性及び B 型肝炎ウイルス共感染の患者又は既往感染者では再活性化の徴候や症状の発現に注意する必要性について確実に情報提供することにより注意を促すため。

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

薬剤耐性
有効性に関する検討事項とした理由： 薬剤耐性は、治療開始時の耐性変異が有効性に与える影響及び治療非奏効となった患者において治療後に発現した耐性変異という2つの観点で評価した。 グラゾプレビル及びエルバスビルを併用した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験より、ジェノタイプ1bの患者では、投与開始前にNS3領域の耐性変異が検出された患者、検出されなかった患者でのHCV RNA 持続陰性化 (SVR ₁₂) 率はそれぞれ100% (101/101例) 及び96.7% (208/215例) であった。なお、ジェノタイプ1aの患者5例は、投与開始前に検出されたNS3領域での耐性変異の有無にかかわらず、全例SVR ₁₂ を達成した。治療非奏効かつ配列情報を得られたジェノタイプ1bの患者7例の耐性変異を解析したところ、治療非奏効時点でNS3領域の変異が検出された患者はいなかった。 また、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用並びに両剤にリバビリンを併用した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の併合解析でも、治療開始前に検出されたNS3領域の耐性変異はジェノタイプ1b及びジェノタイプ1a (Q80Kを含む) のいずれの患者においても治療効果に影響しなかった。ただし、治療非奏効患者で治療後に検出されたNS3領域の耐性変異について解析したところ、一部の治療非奏効患者で、治療後に、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超えるNS3領域の変異が検出された。 臨床試験成績では耐性変異とグラゾプレビル及びエルバスビル併用レジメンの有効性との関連について得られている情報は限定的であることから、有効性に関する検討事項とした。
有効性に関する調査・試験の名称： ・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： 使用実態下での日本人におけるグラゾプレビル及びエルバスビル併用療法の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査において、SVRを達成しなかった患者の耐性変異について情報を収集する。
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： 使用実態下の有効性に関する情報を収集するため。
有効性に関する調査・試験の名称： 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： 日常の診療下において、C型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変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。

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： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
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】 肝機能障害、B型肝炎ウイルスの再活性化</p> <p>【目的】 日常の診療において、セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者に対しグラジナ[®]錠及びエレルサ[®]錠の併用療法（以下、本併用療法）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。</p> <p>【実施計画】 調査期間：販売開始から3年間 登録期間：販売開始から2年間 調査予定症例数：1,000例（うちC型代償性肝硬変患者300例含む） 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併用療法終了後24週間とする。 なお、本併用療法期間は12週間である。 重点調査項目：肝機能障害、薬剤耐性</p> <p>【設定根拠】 調査予定症例数を1,000例とする。1,000例を収集することにより以下の事項が可能となる。 ・発現割合0.3%の未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出可能。 ・国内臨床試験（058試験）での本併用療法の副作用発現割合は27.3%（80/293例）であり、1,000例収集することにより、副作用発現割合が27.3%だった場合の95%信頼区間は24.6～30.2%と算出される。</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】</p> <p>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。
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始後6ヵ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>

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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

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 of 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、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 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	<u>実施中</u>	調査終了後2ヵ月以内
使用成績調査	1,000例（目標症例数）	安全性定期報告時 再審査申請時	<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 of 計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査	1,000例（目標症例数）	安全性定期報告時 再審査申請時	<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		
添付文書及び患者向医薬品ガイド		
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：販売開始から6ヵ月間 評価、報告時期：調査終了後2ヵ月以内	<u>実施中</u>