

ジェセリ錠40 mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

大鵬薬品工業株式会社

ジェセリ錠 40 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ジェセリ錠40 mg	有効成分	ピミテスピブ
製造販売業者	大鵬薬品工業株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和8年6月8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】
<a href="#">重度の下痢</a>	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">眼障害</a>		
<a href="#">出血</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓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
<a href="#">自発報告、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</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">なし</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓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
<a href="#">電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</a>

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

会社名：大鵬薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和4年6月20日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00211000
国際誕生日	令和4年6月20日		
販売名	ジェセリ錠 40 mg		
有効成分	ピミテスピブ		
含量及び剤型	剤型：白色のフィルムコーティング錠であり原薬 40 mg を含有		
用法及び用量	通常，成人にはピミテスピブとして1日1回160 mgを空腹時に投与する．5日間連続経口投与したのち2日間休薬し，これを繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．		
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍		
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：

令和6年6月20日

変更内容の概要：

1. 品目の概要の〔承認条件〕から一般使用成績調査（全例調査）の実施に関する記載を削除.
2. 「1.1 安全性検討事項」の「重度の下痢」, 「眼障害」, 「出血」の追加の医薬品安全性監視活動, 及び「2 医薬品安全性管理計画の概要」から, 一般使用成績調査（全例調査）を削除.
3. 「1.1 安全性検討事項」の「重度の下痢」, 「眼障害」, 「出血」の追加の医薬品安全性監視活動の選択理由を変更.
4. 「5.1 医薬品安全性監視活動の一覧」の項の一般使用成績調査（全例調査）の実施状況及び報告書の作成予定日を更新.
5. 「添付文書」を「電子添文」に変更（軽微な変更）.
6. 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の改訂（添付資料）.  
・DIの変更.

変更理由：

- 1,6. 一般使用成績調査（全例調査）に関する承認条件が解除されたため.
- 2-4. 一般使用成績調査（全例調査）が終了したため.
5. 添付文書の電子化に伴う記載整備のため.

# 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	
重度の下痢	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床試験では、ラット、イヌにおける反復投与毒性試験において、本剤の主な標的器官の一つとして消化管が特定されている。</p> <p>消化管間質腫瘍（GIST）患者対象のプラセボ対照二重盲検比較デザインの国内第3相試験（10058030 試験，以下「国内第3相試験」）において、有害事象として、盲検投与期間の本剤投与群で下痢は74.1%（43/58例）〔グレード3以上は13.8%（8/58例）〕にみられ、プラセボ群では17.9%（5/28例）〔グレード3以上は0%〕であり、プラセボ群に比べ高い割合で認められた。盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者において1/75例（1.3%）の下痢の重篤な副作用が報告されている。また、本剤投与群で下痢により中止に至った症例を認めなかったが、休薬に至った副作用として20/75例（26.7%）、減量に至った副作用として9/75例（12.0%）を認めた。</p> <p>安全性併合解析*において、副作用として下痢は75.6%（90/119例）〔グレード3以上は17.6%（21/119例）〕にみられた。また、3/119例（2.5%）の重篤な副作用が報告されている。本剤投与群で本事象により中止に至った副作用を認めなかったが、休薬に至った副作用として、37/119例（31.1%）、減量に至った副作用として、21/119例（17.6%）を認めた。</p> <p>本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、重度の下痢により脱水をきたし、重篤な腎障害の副作用を発現した2例が報告された。</p> <p>以上より、本剤の使用によって、下痢が高頻度で発現し、入院治療を要する重篤症例や、重度の下痢により脱水をきたし、重篤な腎障害が発現する可能性もあり、本剤のリスクベネフィットバランスに影響すると考えられたため、重度の下痢を重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>*安全性併合解析は、本剤160mgを1日1回空腹時経口投与で5日間連日投与後2日間休薬したGIST患者（N=119）のデータを使用した。</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> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常<small>の</small>医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>製造販売後において、当該副作用に関する一定の情報が得られたことから、通常<small>の</small>医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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"><li>・ 通常<small>の</small>リスク最小化活動</li></ul> <p><u>電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</u></p>

	<p>患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動</li> </ul> <p>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成，配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者へ本剤の重度の下痢に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用するよう理解を促すため。</p>
<p><b>眼障害</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>眼障害は Heat Shock Protein 90（HSP90）阻害に由来する副作用として知られている。HSP90 阻害剤はラットにて網膜の外顆粒層でアポトーシスによる細胞死を起こすことが確認され<sup>1)</sup>，ヒト網膜色素上皮細胞において増殖抑制とアポトーシスを引き起こすことが報告されている<sup>2)</sup>。</p> <p>国内第3相試験において，有害事象として，盲検投与期間の本剤投与群で眼障害は夜盲 13.8%（8/58 例），霧視 6.9%（4/58 例），視力障害 6.9%（4/58 例）及び眼の障害 5.2%（3/58 例）を認め，器官大分類（SOC）の眼障害としては 29.3%（17/58 例）[グレード1は 25.9%（15/58 例），グレード2は 3.4%（2/58 例）]にみられ，プラセボ群では発現はなく，比較対照群に比べ高い割合で認められた。本試験期間を通じて，本剤投与群において重篤症例を認めなかったが，本剤投与群で眼障害により中止に至った副作用 1/75 例（1.3%），休薬に至った副作用 4/75 例（5.3%），減量に至った副作用 3/75 例（4.0%）を認めた。</p> <p>安全性併合解析*において，副作用として，眼障害は夜盲 11.8%（14/119 例），霧視 5.9%（7/119 例），視力障害 4.2%（5/119 例）及び眼の障害 2.5%（3/119 例）を認めた。SOC の眼障害としては 21.8%（26/119 例）[グレード1は 20.2%（24/119 例），グレード2は 1.7%（2/119 例）]にみられた。安全性併合解析*において，本剤投与群で眼障害により中止に至った副作用 1/119 例（0.8%），休薬に至った副作用 5/119 例（4.2%），減量に至った副作用 3/119 例（2.5%）を認めた。</p> <p>本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において，副作用として1例の重篤な視力障害を認めた。</p> <p>以上より，本剤の使用によって，夜盲，霧視，視力障害の発現を認めたことから，患者の日常生活に影響を与える可能性があるため，眼障害を重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>1) Zhou D, Liu Y, Ye J, Ying W, Ogawa LS, Inoue T, et al., A rat retinal damage model predicts for potential clinical visual disturbances induced by Hsp90 inhibitors. Toxicol Appl Pharmacol. 2013; 273: 401-409.</p> <p>2) Wu WC, Wu MH, Chang YC, Hsieh MC, Wu HJ, Cheng KC, et al., Geldanamycin and its analog induce cytotoxicity in cultured human retinal pigment epithelial cells. Exp Eye Res. 2010; 91: 211-219.</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"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において，当該副作用に関する一定の情報が得られたことから，通常の</p>

医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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  
電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。  
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  
医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成，配布

【選択理由】

医療従事者及び患者へ本剤の眼障害に関する情報（発現頻度，対策等）を提供することにより，本剤を適正に使用するよう理解を促すため．眼障害は患者の日常生活に影響を与える可能性があり，定期的に患者の問診，必要に応じて眼科にて検査を実施するように注意喚起することが必要と考えられたため．

出血

重要な特定されたリスクとした理由：

非臨床試験では，イヌを用いた反復投与毒性試験において消化器官の消化管粘膜，胆嚢及び総胆管粘膜の粘膜固有層に出血を認めており，原因として粘膜傷害性の病変が考えられた．

国内第3相試験における出血関連の有害事象の発現状況は以下のとおりである．

臨床試験における出血関連の有害事象の発現状況（国内第3相試験）

有害事象名 (MedDRA PT*1)	盲検投与期間 本剤群 (N=58)		盲検投与期間 プラセボ群 (N=28)		クロスオーバー群*3 (N=17)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
出血関連事象*2	12 (20.7)	7 (12.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (23.5)	1 (5.9)
腫瘍出血	3 (5.2)	3 (5.2)	0	0	0	0
胃腸出血	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0
結膜出血	1 (1.7)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
血腫	1 (1.7)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (1.7)	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
肛門出血	1 (1.7)	0	0	0	0	0
挫傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0
痔出血	1 (1.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮下出血	0	0	0	0	1 (5.9)	0
出血	0	0	0	0	1 (5.9)	0
腹腔内出血	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

\*1: MedDRA ver.23.0

\*2: 出血関連事象として，MedDRA SMQの「出血（狭域）」に該当する事象を集計した．

	<p>*3: クロスオーバー群は盲検投与期間のプラセボ群のうち、非盲検投与期間に移行し本剤を投与された患者。</p> <p>出血関連の有害事象として、盲検投与期間の本剤投与群で 20.7% (12/58 例) [グレード 3 以上は 12.1% (7/58 例)] にみられ、プラセボ群では 3.6% (1/28 例) [グレード 3 以上は 3.6% (1/28 例)] であり、プラセボ群に比べ本剤投与群に高い割合で認められた。盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者において、副作用として出血性十二指腸潰瘍、出血及び腹腔内出血 (各 1/75 例) を認め、うち重篤は出血性十二指腸潰瘍 1 例 (1.3%) 及び腹腔内出血 1 例 (1.3%) の計 2/75 例 (2.7%) であった。また、本剤投与群で出血関連事象により中止に至った症例を認めなかったが、休薬・減量に至った副作用として出血性十二指腸潰瘍 1/75 例 (1.3%) を認めた。</p> <p>安全性併合解析*において、副作用として、出血関連事象は血尿 1.7% (2/119 例)、出血性十二指腸潰瘍、点状出血、肛門出血、出血及び腹腔内出血の各 0.8% (1/119 例) を認めた。出血関連事象の副作用としては 5.9% (7/119 例) [グレード 3 以上は 2.5% (3/119 例)] にみられた。安全性併合解析*において、本剤投与群で出血関連事象により中止に至った症例を認めなかったが、休薬に至った副作用 2/119 例 (1.7%)、減量に至った副作用 2/119 例 (1.7%) を認めた。</p> <p>以上より、プラセボ群に比べ本剤投与群において高い割合で認められたこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が報告されていることから、出血を重要な特定されたリスクとして設定した。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>製造販売後において、当該副作用に関する一定の情報が得られたことから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li><u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> </li> <li>・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向資材 (適正使用ガイド) の作成、配布</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者へ本剤の出血に関する情報 (発現頻度、対策等) を提供することにより、本剤を適正に使用するよう理解を促すため。</p>

## 重要な潜在的リスク

### 胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

非臨床試験では、ラットの胚・胎児発生試験で本剤 4 mg/kg を投与した妊娠ラットにおいて胚・胎児に対して発育抑制、催奇形性及び胎性致死が認められている。本剤の妊娠ラットでの血漿中濃度は不明であるが、非妊娠雌ラットにおいて 4 mg/kg を投与した際の本剤の遊離型血漿中曝露は  $C_{max}$  で臨床治療用量の 0.9～1.5 倍、AUC で 0.6～1.0 倍と乖離幅が小さく、臨床治療用量でも胚・胎児に影響が生じる可能性が考えられた。遺伝毒性試験成績から、染色体構造異常誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体異数性誘発作用は認められなかった。

いずれの臨床試験においても、妊婦又は登録前 7 日以内に実施する妊娠検査（尿又は血清）が陽性であった妊娠可能な女性は臨床試験の除外基準であったこと、また臨床試験の治験期間中に避妊を規定しており妊娠した患者は報告されていないため、臨床における情報は得られていない。

以上より、本剤投与による胚・胎児毒性は胎児死亡又は先天性異常に至るおそれがあるため、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。

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】

電子添文にて「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載しており、本剤の妊婦への投与は限定的であると考え、製造販売後において妊婦に使用された場合は、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集等を行い、必要な安全対策を検討する。

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

電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。

患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、注意を促すため。

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，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 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 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	
医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成，配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 重度の下痢，眼障害，出血</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報，下痢，眼障害及び出血の注意を要する副作用の発現状況とその対策等の情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 機構ホームページに掲載する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【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がある更なる措置】</b> 重大な安全性検討事項が報告された際には，本資材の改訂等を含めた措置を検討する。更に販売開始2年間は半年ごとに，それ以降は1年ごと及び調査結果が得られた各時点で，特定されたリスクの報告状況と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要であると判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には本資材の改定，配布方法等の変更，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				
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	該当なし	販売開始から6ヶ月後	終了	作成済み (2023年4月提出)
一般使用成績調査 (全例調査)	100例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>(2025年12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
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

### 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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヶ月後	終了
医療従事者向資材（適正使用 ガイド）の作成，配布	安全性定期報告書提出時	実施中