

ビジンプロ錠 15 mg

ビジンプロ錠 45mg

に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ビジンプロ錠 15mg

ビジンプロ錠 45mg

に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|----------------------------|-----------|-----------|
| 販売名 | ビジンプロ錠 15mg ビジンプロ錠 45mg | 有効成分 | ダコミチニブ水和物 |
| 製造販売業者 | ファイザー株式会社 | 薬効分類 | 874291 |
| 提出年月日 | | 令和5年1月12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】 |
| 間質性肺疾患 | 肝機能障害 | なし |
| 重度の下痢 | 生殖毒性および発達毒性 | |
| 重度の皮膚障害 | 低カリウム血症 | |
| | 角膜障害 | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓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 |
| 特定使用成績調査 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓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 |
| なし |

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：ファイザー株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--------------------------------------|
| 承認年月日 | 2019年1月8日 | 薬効分類 | 874291 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 23100AMX00002000 23100AMX00003000 |
| 国際誕生日 | 2018年9月27日 | | |
| 販売名 | ビジンプロ錠15mg ビジンプロ錠45mg | | |
| 有効成分 | ダコミチニブ水和物 | | |
| 含量及び剤形 | ビジンプロ錠15mg：1錠中にダコミチニブ水和物15.576mg（ダコミチニブとして15mgを含有） ビジンプロ錠45mg：1錠中にダコミチニブ水和物45.729mg（ダコミチニブとして45mgを含有） | | |
| 用法及び用量 | 通常，成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。 | | |
| 効能又は効果 | EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 | | |
| 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 | 2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し，同日，ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。 | | |

変更の履歴

前回提出日：

2021年10月18日

変更内容の概要：

1. 通知に基づく様式変更
2. 使用上の注意の項目名を新記載要領の形式に変更
3. 「添付文書」の記載を「電子添文」に変更
4. 「1.1. 安全性検討事項」の「重要な不足情報」より「肝機能障害を有する患者における安全性」を削除
5. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「通常の医薬品安全性監視活動の概要」および「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「通常の医薬品安全性監視活動」の記載を変更
6. 特定使用成績調査実施計画書の改訂（調査の予定に関する情報の追記、委託業務の範囲の変更、問い合わせ先情報の変更、他記載整備）

変更理由：

1. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため
2. 新記載要領に基づき変更したため
3. 添付文書の名称変更に伴う記載整備のため
4. 重度の肝機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験（A7471058）を終了し、その結果、用量調節は不要であり、ベネフィット/リスクバランスに影響を及ぼすようなリスクは認められなかったため
5. 記載整備のため
6. 実施計画書のテンプレートの変更及び委託業務範囲の変更等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 | |
|-------------|--|
| 間質性肺疾患 | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において間質性肺疾患が認められており、かつ日本人患者における発現率が高かったこと、および他の上皮成長因子受容体（以下、EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬で間質性肺疾患が認められており、特に注意を要する有害事象とされていることから設定した。</p> <p>ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された非小細胞肺癌（以下、NSCLC）患者（以下の試験に含まれる：A7471001 試験，A7471002 試験，A7471003 試験，A7471005 試験，A7471009 試験，A7471011 試験，A7471014 試験，A7471017 試験，A7471028 試験およびA7471050 試験）において、因果関係を問わないおよびダコミチニブと関連がある間質性肺疾患の発現頻度は、全集団ではそれぞれ 1.6%（24/1473 例）および 1.2%（18/1473 例），日本人集団ではそれぞれ 5.9%（6/101 例）および 5.9%（6/101 例）であった。因果関係を問わない Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 以上の間質性肺疾患の発現頻度は、全集団では 0.5%（8/1473 例），日本人集団では 1.0%（1/101 例）であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った間質性肺疾患の発現頻度は、全集団では 0.7%（10/1473 例），日本人集団では 5.0%（5/101 例）であった。</p> <p>データカットオフ日：2016年7月29日</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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 本剤の臨床試験において間質性肺疾患が認められており、かつ日本人患者における発現率が高かったこと、および他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬で間質性肺疾患が認められており、特に注意を要する有害事象とされていることから、特定使用成績調査において、間質性肺疾患のリスク要因を評価する。 |

| | |
|--------------|--|
| | <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、電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 |
| <p>重度の下痢</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において重度（CTCAE Grade 3以上）の下痢が認められていることから重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者において、因果関係を問わない全集団での重度（CTCAE Grade 3以上）の下痢の発現頻度は、11.7%（173/1473例）、ダコミチニブと関連がある重度の下痢の発現頻度は、11.5%（169/1473例）であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った全集団での重度（CTCAE Grade 3以上）の下痢の発現頻度は、0.4%（6/1473例）であった。</p> <p>データカットオフ日：2016年7月29日</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の臨床試験において重度の下痢に関する一定の情報が得られていることから、通常 of 医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。 |
| | <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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 |

| 重度の皮膚障害 | |
|---------|---|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において重度（CTCAE Grade 3 以上）の皮膚障害が認められていることから重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者において、因果関係を問わない全集団での重度（CTCAE Grade 3 以上）の皮膚障害の発現頻度は 15.3%（226/1473 例），ダコミチニブと関連がある重度（CTCAE Grade 3 以上）の皮膚障害の発現頻度は 15.1%（223/1473 例）であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った全集団での重度（CTCAE Grade 3 以上）の皮膚障害の発現頻度は、0.9%（13/1473 例）であった。</p> <p>データカットオフ日：2016年7月29日</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の臨床試験において重度の皮膚障害に関する一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。 |
| | <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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 |

重要な潜在的リスク

肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬で肝機能障害が認められている。また、以下のとおり本剤の臨床試験においても肝機能障害が認められていることから重要な潜在的リスクとして設定した。

ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者において、因果関係を問わない全集団での肝機能障害の発現頻度は 7.6% (112/1473 例)、ダコミチニブと関連がある肝機能障害の発現頻度は 6.2% (92/1473 例) であった。因果関係を問わない CTCAE Grade 3 以上の肝機能障害の全集団での発現頻度は、1.2% (18/1473 例) であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った肝機能障害の全集団での発現頻度は、0.3% (5/1473 例) であった。

化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした A7471050 試験において、ダコミチニブとの因果関係を問わない全集団での肝機能障害の発現頻度は 30.4% (69/227 例)、ダコミチニブと関連がある肝機能障害の発現頻度は 28.6% (65/227 例) であった。因果関係を問わない CTCAE Grade 3 以上の肝機能障害の全集団での発現頻度は、2.2% (5/227 例) であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った肝機能障害の全集団での発現頻度は、0.4% (1/227 例) であった。また、対照群 (ゲフィチニブ群) におけるゲフィチニブとの因果関係を問わない全集団での肝機能障害の発現頻度は 45.5% (102/224 例)、ゲフィチニブと関連がある肝機能障害の発現頻度は 42.9% (96/224 例) であった。ゲフィチニブとの因果関係を問わない CTCAE Grade 3 以上の肝機能障害の全集団での発現頻度は、12.1% (27/224 例) であった。因果関係を問わないゲフィチニブの投与中止に至った肝機能障害の全集団での発現頻度は、3.1% (7/224 例) であった。

データカットオフ日：2016年7月29日

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】

- 承認申請時の臨床試験において CTCAE Grade 3 以上の発現頻度が低かったことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。

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として、電子添文の「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

| 生殖毒性および発達毒性 | |
|-------------|---|
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の非臨床試験において、以下の所見が認められていることから重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>妊娠ラットに本剤 5 mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量の約 2.5 倍）を投与したときに、胎児の重量減少が認められている。また、雌ラットに本剤 0.5 mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量の約 0.3 倍）以上を 6 ヶ月間反復投与したとき、本剤の薬理作用と考えられる子宮頸部および膈の上皮の萎縮が認められている。</p> <p>なお、臨床試験ではダコミチニブによる発達毒性を示唆する有害事象は報告されていない。</p> <p>データカットオフ日：2016年7月29日</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の臨床試験において発現が認められなかったことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。 |
| | <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、<u>電子添文の「生殖能を有する者」</u>、<u>「妊婦」</u>、<u>「その他の注意」</u>の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 |
| 低カリウム血症 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験において、以下のとおり低カリウム血症が認められており、重篤な低カリウム血症が 1 例に発現していることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者において、因果関係を問わない全集団での低カリウム血症の発現頻度は 5.2%（77/1473 例）、ダコミチニブと関連がある低カリウム血症の発現頻度は 2.2%（33/1473 例）であった。因果関係を問わない CTCAE Grade 3 以上の低カリウム血症の全集団での発現頻度は、2.2%（33/1473 例）であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った低カリウム血症の全集団での発現頻度は、0.1%（1/1473 例）であった。因果関係を問わない重篤な低カリウム血症の全集団での発現頻度は、0.1%（1/1473 例）であった。</p> <p>データカットオフ日：2016年7月29日</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の臨床試験において重篤な事象の発現頻度が低かったことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。 |
| | <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、<u>電子添文</u>の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 |
| <p>角膜障害</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤をラットに 0.5 mg/kg/日以上およびイヌに 1 mg/kg/日以上（いずれも AUC に基づく用量比較で臨床曝露量の約 0.3 倍）を反復投与したときに、本剤の薬理作用と考えられる角膜の変化（上皮萎縮、浮腫、潰瘍等）が認められている。</p> <p>以下に示すとおり本剤の臨床試験では角膜障害の発現頻度は低いものの、重篤な角膜障害が認められていること、および他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬においても重篤な角膜障害が認められていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者において、因果関係を問わない全集団での角膜障害の発現頻度は 1.2%（17/1473 例）、ダコミチニブと関連がある角膜障害の発現頻度は 1.0%（15/1473 例）であった。因果関係を問わない CTCAE Grade 3 以上の角膜障害の発現頻度は、全集団では 0.2%（3/1473 例）であった。因果関係を問わないダコミチニブの投与中止に至った角膜障害の全集団での発現頻度は、0.1%（1/1473 例）であった。因果関係を問わない重篤な角膜障害の全集団での発現頻度は、0.1%（2/1473 例）であった。</p> <p>データカットオフ日：2016 年 7 月 29 日</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の臨床試験において重篤な事象の発現頻度が低かったことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。 |

| | |
|--|---|
| | <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、<u>電子添文</u>の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 医療従事者に対して確実な情報提供を行い、リスク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

該当なし

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・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行） | |
| 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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患 <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後の使用実態下において，EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象に間質性肺疾患のリスク要因の検討を行う。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 実施予定期間 <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査期間：2019年7月～2025年10月（76ヵ月） ・ 登録期間：2019年7月～2024年10月（64ヵ月） ➤ 目標症例数 <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性評価対象例数：799例 ➤ 観察期間：52週間 ➤ 調査方式：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>症例数の設定根拠： ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者の日本人集団における因果関係を問わない間質性肺疾患の発現頻度は 5.9%（6/101 例）であった。本剤の使用実態下における間質性肺疾患のリスク要因の影響を評価するため，リスク要因の有無による部分集団間で統計的に有意な相対リスクを検出できる症例数を設定した。低リスク集団および高リスク集団における間質性肺疾患の発現頻度をそれぞれ 5.9%および 11.8%（2.0 の相対リスクに相当），低リスク集団と高リスク集団の症例数の比を 1：3 と仮定した場合，有意水準（両側）15%，検出力 80%の下でリスク要因を検出可能な症例数は 799 例となる。登録された患者のうち，10%の症例が何らかの理由により安全性評価対象から除外されると仮定し，登録症例数を 888 例とした。</p> <p>観察期間の設定根拠： ダコミチニブ 45 mg QD を開始用量として単剤投与された NSCLC 患者において，本剤投与開始日から間質性肺疾患の発現日までの日数（最大値）は日本人集団および全集団でそれぞれ 111 日および 238 日であり，また，間質性肺疾患の CTCAE 全 Grade において 90 日ごとの発現率および初</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>回発現率は一貫して低かった。本調査の目的である間質性肺疾患に対するリスク要因の検討では、多くの間質性肺疾患の発現症例を集積する必要があり、間質性肺疾患の発現は52週以内に認められているため、本調査の観察期間を52週間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時： 本調査の安全性検討事項に係る事象の発現状況等を定期的に確認し、包括的な安全性の検討ならびに報告を行うため。</p> <p>調査終了時および再審査申請時： 本調査の結果について、最終的な安全性の検討ならびに報告を行うため。</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（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 本調査の安全性検討事項（間質性肺疾患）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

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： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供 |

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・学会情報および外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（および実行） | | | | |
| 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2, 4, 6ヵ月後 | 終了 | 作成済（2019年10月提出） |
| 特定使用成績調査 | 最終目標症例数：安全性解析対象症例数として799例 | 安全性定期報告時、調査終了時および再審査申請時 | 実施中 | ・安全性定期報告書として作成する。 ・最終報告書として調査終了時に作成する（2026年10月予定）。 |

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 | | | | |

5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|-------------------------|------------------|------|
| 電子添文およ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 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始から2, 4, 6ヵ月後 | 終了 |