

マヴィレット配合錠
マヴィレット配合顆粒小児用
に係る医薬品リスク管理計画書

アッヴィ合同会社

マヴィレット®配合錠およびマヴィレット®配合顆粒小児用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	マヴィレット®配合錠 マヴィレット®配合顆粒小 児用	有効成分	グレカプレビル水和物 / ピブ レンタスビル
製造販売業者	アヅィ合同会社	薬効分類	87625
提出年月		2022年6月22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】
B型肝炎ウイルスの再活性化	該当なし	該当なし
肝機能障害, 黄疸		
併用薬の安全性及び有効性に及ぼす影響		
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	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
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
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (3歳以上18歳未満の患者)
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 (3歳以上18歳未満の患者)

↓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
添付文書による情報提供
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
該当なし

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

令和4年 6月 22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区芝浦三丁目1番21号

氏名：アッヴィ合同会社

職務執行者：ジェームス・カルロス・フェリシアーノ

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	2017年9月27日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	マヴィレット配合錠 22900AMX00973000 <u>マヴィレット配合顆粒小児用</u> <u>30400AMX00206000</u>
国際誕生日	2017年7月26日		
販売名	マヴィレット配合錠 <u>マヴィレット配合顆粒小児用</u>		
有効成分	グレカプレビル水和物 / ピブレンタスビル		
含量及び剤型	マヴィレット配合錠 1錠中 グレカプレビル水和物 100 mg (無水物として) , ピブレンタスビル 40 mg <u>マヴィレット配合顆粒小児用</u> 1包中 グレカプレビル水和物 (無水物として) 50mg, ピブレンタスビル 20mg		
用法及び用量	<u>マヴィレット配合錠</u> ○セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎の場合 通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。 ○セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型代償性肝硬変の場合 ○セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合 通常、成人、12歳以上の小児及び3歳以上12歳未満かつ体重45kg以上の小児には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。		

	<p><u>マヴィレット配合顆粒小児用</u></p> <p>○<u>セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合</u> <u>通常、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。</u> <u>12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）</u> <u>20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）</u> <u>30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）</u></p> <p>○<u>セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合</u></p> <p>○<u>セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合</u> <u>通常、3歳以上12歳未満かつ体重45kg未満の小児には、グレカプレビル及びピブレンタスビルとして下記の体重別の用量を1回量とし、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。投与期間は12週間とする。</u> <u>12kg以上20kg未満：3包（グレカプレビルとして150mg及びピブレンタスビルとして60mg）</u> <u>20kg以上30kg未満：4包（グレカプレビルとして200mg及びピブレンタスビルとして80mg）</u> <u>30kg以上45kg未満：5包（グレカプレビルとして250mg及びピブレンタスビルとして100mg）</u></p>
<p>効能又は効果</p>	<p>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>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること</p>
<p>備考</p>	

変更の履歴
<p>前回提出日 2021年10月15日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <p><u>①品目の概要 マヴィレット配合顆粒小児用に関する内容を追加</u></p> <p><u>②1.1 安全性検討事項 各重要な特定されたリスクの追加の安全性監視活動 「特定使用成績調査」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p> <p><u>③1.2 有効性に関する検討事項 各有効性に関する検討事項 「特定使用成績調査」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p> <p><u>④2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の安全性監視計画 「特定使用成績調査」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p> <p><u>⑤3 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」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p> <p><u>⑥5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 「特定使用成績調査」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p> <p><u>⑦5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 「特定使用成績調査」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p> <p><u>⑧7 添付資料 「特定使用成績調査」の患者について「3歳以上12歳未満」を追加</u></p>
<p>変更理由：</p> <p><u>①3歳以上12歳未満の小児に対する本剤の適応承認取得のため</u></p> <p><u>②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧3歳以上12歳未満の小児に対する本剤の適応追加に伴い, 「特定使用成績調査(3歳以上18歳未満の患者)」を実施するため</u></p>

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	
B型肝炎ウイルスの再活性化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）へC型肝炎治療用直接作用型抗ウイルス薬（DAA）を投与後にB型肝炎ウイルスが再活性化し，肝機能障害を発現して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： 【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（3歳以上18歳未満の患者） 【選択理由】 製造販売後におけるB型肝炎ウイルスの再活性化の重症度，発現時期及びリスクファクターをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【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】 B型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害，黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 製造販売後に重篤な肝機能障害，黄疸関連事象が認められたため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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（3歳以上18歳未満の患者） 【選択理由】 製造販売後における肝機能障害，黄疸の重症度，発現時期及びリスクファクターをより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「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。 【選択理由】 肝機能障害，黄疸に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
併用薬の安全性及び有効性に及ぼす影響	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： DAA投与開始後，ワルファリン，タクロリムス，インスリン等の併用薬の用量調節が必要になる可能性が複数の文献にて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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における併用薬の安全性及び有効性に及ぼす影響に関する情報を収集するため。</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"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>併用薬（ワルファリン，タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬）の用量調節に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>

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

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： 国内臨床試験の対象症例数が限られているため、日常診療下における本剤の有効性に関する情報を収集するために設定した。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（<u>3歳以上18歳未満</u>の患者）</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： 本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査の実施により、日常診療下における本剤の有効性に関する情報を収集する。 調査・試験の目的、内容及び手法の概要については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」を参照。</p>
薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の国内臨床試験にて収集した耐性変異の獲得に関する情報が限られているため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（<u>3歳以上18歳未満</u>の患者）</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： 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。 調査・試験の目的、内容及び手法の概要については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」を参照。</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
通常 <small>の</small> 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
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（ <u>3歳以上18歳未満</u> の患者）

<p>【安全性検討事項】 <重要な特定されたリスク></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 肝機能障害, 黄疸 <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実臨床下の <u>3 歳以上 18 歳未満</u> の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の安全性と有効性を確認すること <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間（予定）： <p><u>【12 歳以上 18 歳未満の患者】 2019 年 8 月 22 日から PMDA と調査終了の合意が得られるまで、または再審査期間満了の 1 年前（2024 年 9 月 26 日）のいずれか早い日まで</u></p> <p><u>【3 歳以上 12 歳未満の患者】 3 歳以上 12 歳未満の患者に対する適応追加承認取得日から PMDA と調査終了の合意が得られるまで、または再審査期間満了の 1 年前（2024 年 9 月 26 日）のいずれか早い日まで</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予定症例数：登録症例として <u>80 例</u> ・ 対象施設：本剤を納入している小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を診療している医療機関（M16-123 国際共同治験参加医療機関，日本小児栄養消化器肝臓学会認定医所属医療機関，「小児期のウイルス性肝炎の病態解明と治療の標準化に関する研究」参加医療機関） ・ 調査方法：中央登録・全例調査方式で以下の通り実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 対象施設において，本調査への協力を依頼し対象患者が確認できた場合は契約を締結する。対象施設以外でも対象患者が確認できた場合は調査協力を依頼し，契約を締結する。 2. 締結前に投与された患者も含め，本剤を使用した全ての対象患者を漏れなく登録する。 3. 随時，登録および調査票の新規記入依頼の終了のタイミングについて，PMDA と相談する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間：32 週間又は 36 週間（投与期間 8 週間又は 12 週間，後観察期間 24 週間） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>水落らの大規模疫学研究の報告によると，2012 年～2016 年に全国 65 小児施設から登録された HCV-RNA 陽性患者は 2006 年～2015 年生まれ（本調査開始時に 4 歳～13 歳）が 124 例，1996 年～2005 年生まれ（本調査開始時に 14 歳～23 歳）が 175 例だった。これらのうち既に SVR となっていた 18 例および 88 例除くと，HCV 既感染者はそれぞれ 106 例および 87 例となる。ゆえに各年齢で 10 例程度の患者がいると考えられる。<u>既存治療である IFN ベースの治療経験のある患者は 2006 年～2015 年生まれのグループの 27%，1996 年～2005 年生まれのグループの 67%だった。本剤も IFN ベースと同等の治療割合と仮定すると，本剤を使用すると考えられる <u>3 歳以上 12 歳未満の患者は 25 例程度</u>，12 歳以上 18 歳未満の患者は 40 例程度と考えられる。登録期間を 2 年と仮定することにより新たに治療対象の年齢になる患者は約 20 例となる。前述の治療割合から本剤を使用する患者は 10 例程度と仮定できる。従って，合計約 <u>80 例</u> に本剤が使用される。</u></p> <p>前述の水落らの報告によると，研究対象の患者の中に C 型代償性肝硬変患者と診断された患者はいなかった。C 型代償性肝硬変患者に係る情報については，特定使用成績調査のみではなく，文献情報等からも収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 最終集計時：収集した全症例のデータを固定した段階で最終集計を実施するため。
--

	<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"> ・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の要否 ・新たな安全性検討事項の追加の要否 ・新たな安全性検討事項が生じた場合、本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否 <p>参考文献：</p> <p>1. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, Ushijima K, Suzuki M, Miyoshi Y, Ito Y, Inui A, Tajiri H. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):419-426.</p>
--	--

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（ <u>3歳以上18歳未満</u> の患者）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（ <u>3歳以上18歳未満</u> の患者）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
該当なし

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

通常のリスク最小化活動				
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。				
追加のリスク最小化活動				
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 後	終了	作成済み（2018 年6月提出）
使用成績調査	1,000例	安全性定期報告時 最終集計時	終了	作成済み（2020 年10月提出）
特定使用成績調査（ <u>3歳以上 18歳未満</u> の患者）	<u>80例</u>	安全性定期報告時 最終集計時	実施中	最終集計後から 6ヵ月以内

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
使用成績調査	1,000例	安全性定期報告時 最終集計時	終了	作成済み（2020 年10月提出）
特定使用成績調査（ <u>3歳以上 18歳未満</u> の患者）	<u>80例</u>	安全性定期報告時 最終集計時	実施中	最終集計後から 6ヵ月以内

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	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	終了