

コムプレラ[®]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の責任はヤンセンファーマ株式会社に
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。

ヤンセンファーマ株式会社

コムプレラ®配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	コムプレラ配合錠	有効成分	リルピピリン塩酸塩/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	876257
提出年月	平成29年3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
腎毒性	3	うつ病に伴う自殺関連事象	9	日本人 HIV 感染症患者における安全性	13
骨事象/骨密度減少	4	QT 間隔延長	10	長期使用	13
HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の肝フレア	5	肝毒性	11	妊婦への投与時の安全性	13
		重度皮膚反応	11		
膵炎	6				
乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）	6				
リポジストロフィー	7				
免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）	8				
1. 2. 有効性に関する検討事項					
日本人 HIV 感染症患者における有効性	15	長期使用における有効性（薬剤耐性の構築を含む）			15

↓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		16
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		16
妊産婦特定使用成績調査		17
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		18

↓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		19
追加のリスク最小化活動		
類似名称による医療過誤防止のための情報提供資料の作成、配布		19

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 29 年 2 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田 3 丁目 5 番 2 号

氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社

代表取締役社長

クリストファー・フウリガン 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 26 年 11 月 18 日	薬効分類	876257
再審査期間	「エジュラント錠 25mg」 の残余期間 (平成 26 年 11 月 18 日～ 平成 34 年 5 月 17 日)	承認番号	22600AMX01325000
国際誕生日	2011 年 8 月 10 日		
販売名	コムプレラ配合錠		
有効成分	リルピビリン塩酸塩/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩		
含量及び剤型	1 錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5mg (リルピビリンとして 25mg), エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸 塩 300mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245mg) を含有。		
用法及び用量	通常, 成人には1回1錠 (リルピビリンとして25mg, テノホビル ジ ソプロキシルフマル酸塩として300mg及びエムトリシタビンとして 200mgを含有) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。		
効能又は効果	HIV-1 感染症		
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. 本剤の使用に当たっては, 患者に対して本剤に関して更なる有 効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明 し, インフォームドコンセントを得るよう, 医師に要請すること。 3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については, 終 了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。		

	4. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。
備 考	

変更の履歴	
前回提出日	平成 28 年 2 月 19 日
変更内容の概要：	<p>① <u>製造販売後臨床試験の終了に伴い、承認条件、有効性に関する検討事項、有効性に関する調査・試験の計画の概要から当該記載を削除すると共に実施状況及び報告書作成予定日を更新。</u></p> <p>② <u>コムプレラ配合錠 使用成績調査（Viedoc での調査）の実施計画書を追加する。</u></p>
変更理由：	<p>① <u>「製造販売後臨床試験」終了のため。</u></p> <p>② <u>2017 年 4 月より従来の EDC システムである ARCS(+)に加え Viedoc-PMS を稼働する。Viedoc-PMS では医師の電子署名を使用する。ARCS(+)は 2018 年 4 月以降にクローズする。</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	
腎毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のラット、イヌ及びサル反復投与試験において、臨床曝露量以上の高い曝露量で認められ、なおかつ臨床使用時に関連性があると考えられる所見としては、腎毒性、骨毒性及び血清中リン酸塩濃度の減少が報告されている。</p> <p>また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外臨床試験において、緊急の治療を要するクレアチニン上昇及び腎不全（急性腎不全を含む）が、それぞれ0.2%（3/1633例）及び0.06%（1/1633例）認められている。</p> <p>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、主に近位尿細管に作用することにより腎毒性を発現すると考えられ、海外市販後の自発報告の解析からも、腎毒性を引き起こす可能性が示唆されており、自発報告の多くは重篤であった。</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">・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. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の腎毒性の発現状況を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</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常リスク最小化活動として、本配合剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、中等度及び重度の腎機能障害のある患者には投与しない旨を、また「重大な副作用」の項に、腎不全や重度の腎機能障害の発現に関する注意を記載し、注意喚起を図る。 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクは腎機能のモニタリングにより確認でき、本配合剤を中止することにより、重度の腎障害に至る前に予防可能である。本配合剤による治療を開始する前に、患者のクレアチニンクリアランスを測定すること、また継続的なモニタリングの実施が重要であることを、医療関係者に確実に情報提供するため。</p>

骨事象/骨密度減少

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の特定されたリスクであることから設定した。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の非臨床試験で、骨毒性は骨軟化症（サル）及び骨密度低下（ラット及びイヌ）として発現した。若い成熟ラット及びイヌにおける骨毒性は、小児又は成人患者への臨床曝露量の5倍以上高い曝露量で発現し、また、サルの幼若感染動物では、皮下投与後の極めて高い曝露量（患者の曝露量の40倍以上）で発現した。ラット及びサルの反復投与試験で認められた所見から、被験物質投与に関連して、リン酸塩の消化管吸収低下が生じ、二次的に骨密度が低下した可能性が示唆された。

また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外第Ⅲ相試験（GS-99-903）で、144週間の投与によりベースラインと比較し骨密度（平均値）にわずかな減少が見られた。脊椎の骨密度減少は対照群（スタブジン）に比べテノホビル群で大きく（-2.2% vs. 1.0%）、股関節の骨密度減少は、両群で類似していた（2.8% vs. 2.4%）。骨密度は、24～48週に減少し、その後10年間悪化を認めなかった。

臨床試験で認められたテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と関連した骨密度減少のメカニズムは不明である。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩曝露による骨軟化症は、近位尿細管障害による尿中リン酸消耗や腸管におけるリン酸吸収低下による骨吸収促進の影響が考えられる。

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. 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の骨事象の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、本配合剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に骨密度減少に関する注意を、「その他の副作用」の項に「骨軟化症」を記載し、注意喚起を図る。

【選択理由】

骨事象/骨密度減少のリスクがあることを、医療関係者に確実に情報提供するため。

HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の肝フレア

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びエムトリシタビンの特定されたリスクであることから設定した。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の HBV を対象とした海外臨床試験（GS-US-174-0102 試験及び GS-US-174-0103 試験）の治療期間 288 週の結果で、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を中止した 84 例のうち 7 例が、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩中止 2～3 ヶ月後に肝炎増悪を認めた。7 例全例に HBV breakthrough によるグレード 4 の ALT 上昇が認められ、3 例が関連する症状を呈したが、肝代償不全の兆候を認めた患者はいなかった。最終 follow-up 時には、7 例中 6 例がグレード 2 以下の ALT 値に復した。

また、エムトリシタビンの HIV-1 及び HBV 重複感染症患者における発現率は不明であるが、エムトリシタビンの HBV を対象とした海外臨床試験（n=50）における治療後の肝炎増悪は、多くの患者でトランスアミナーゼ上昇であった。7 例が臨床検査

（n=6）又は臨床症状（n=1）により肝代償不全と診断された。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びエムトリシタビンを含む抗 HBV 活性を有する抗ウイルス剤の中止は、治療後肝フレアの重大なリスクとなる。特に、高度の肝疾患または肝硬変を有する患者においては、治療中止により肝炎増悪から肝代償不全に至る可能性がある。

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】

製造販売後の HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の肝フレアの情報を収集するため。

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、本配合剤の添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項に、B 型慢性肝炎を合併している患者で本配合剤の投与を中断する際の注意について記載し、注意喚起を図る。

【選択理由】

B 型慢性肝炎を合併している患者において、本配合剤治療を中止しないこと、他の有効な抗 HBV 薬に切り替えること、または本配合剤中止後の注意深い患者モニタリングにより本リスクは予防可能であることから、医療関係者に確実に情報提供する必要があるため。

<p>膵炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の特定されたリスクであることから設定した。 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外臨床試験で、緊急の治療を要した膵炎が0.2%（4/1633）報告されている。 また、海外市販後の自発報告より、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩により膵炎が引き起こされる可能性が示唆されており、その多くは重篤例であった。なお、海外で実施されているViread expanded access programにおいて、膵炎が0.5%に認められている（48/10343例；13/1000人・年、観察期間16週超（中央値））。</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. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の膵炎の発現状況を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</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、本配合剤の添付文書の「重大な副作用」の項に、膵炎の発現に関する注意を記載し、注意喚起を図る。 <p>【選択理由】</p> <p>膵炎のリスクがあることを、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p>乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びエムトリシタビンの特定されたリスクであることから設定した。 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外ランダム化比較試験で、乳酸アシドーシスの発現率は0.06%（1/1633例）であった。 また、エムトリシタビンを含むレジメンによる48週間投与の海外臨床試験（FTC-301A試験）（n=286）では、乳酸アシドーシスは認められなかった。 しかし、脂肪肝と関連する乳酸アシドーシスは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に薬理的に認められる作用であり、一般に、急性で重度の高乳酸血症や乳酸アシドーシスは高い死亡率が認められる。</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. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）の発現状況を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</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、本配合剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に、テノホビル製剤/エムトリシタビン製剤を含む核酸系逆転写酵素阻害薬による乳酸アシドーシスや肝細胞毒性の発現に関する注意を記載し、「重大な副作用」の項に乳酸アシドーシスに関する注意を記載し、注意喚起を図る。 <p>【選択理由】</p> <p>乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）のリスクがあることを、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p>リポジストロフィー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びエムトリシタビンの特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>HIV 感染症患者において、抗ウイルス剤による併用治療はリポジストロフィーの発現と関連があるとされており、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外臨床試験（GS-99-903）の 144 週時解析において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩とラミブジン及びエファビレンツの併用群で 3%（9/299 例）にリポジストロフィーが報告されている。</p> <p>また、エムトリシタビンの海外臨床試験（FTC-301A）の 48 週時解析において、エムトリシタビンを含む治療群で 0.4%（1/286 例）にリポジストロフィーが報告されている。</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. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後のリポジストロフィーの発現状況を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</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、本配合剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に、抗 HIV 薬の使用による体脂肪の再分布/蓄積に関する注意を記載し、注意喚起を図る。 <p>【選択理由】</p> <p>リポジストロフィーのリスクがあることを、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>

免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）

重要な特定されたリスクとした理由：

重度の免疫不全を持つHIV感染症患者において、抗HIV薬多剤併用療法開始時に、症候性又は無症候性の日和見感染症（サイトメガロウイルス網膜炎、全身性又は病巣性のマイコバクテリア感染、ニューモシスチス肺炎等）に対する炎症性反応が発現し、重篤な病態又は症状の悪化を起こす可能性がある。これらの反応は抗HIV薬多剤併用療法開始後数週間又は数ヶ月以内に認められる。

また、免疫再活性化の際に、グレーブス症候群等の自己免疫疾患が発現することがあり、発現までの期間はさまざまで、抗HIV薬多剤併用療法開始後数ヶ月以降に発現することもある。

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. 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の IRIS の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、本配合剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に、IRIS を記載し注意喚起を図る。

【選択理由】

IRIS のリスクがあることを、医療関係者に対し確実に情報提供するため。

重要な潜在的リスク

うつ病に伴う自殺関連事象

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるリルピピリン塩酸塩の海外臨床試験において、グレード4の自殺企図が報告されている。また、類薬でうつ病のリスクが知られており、うつ病は自殺念慮等のさらなる合併症につながる恐れもあるため、本配合剤の重要な潜在的リスクに設定した。

リルピピリン塩酸塩の海外第Ⅲ相臨床試験（C209 及び C215 試験）併合解析において、うつ病がリルピピリン群及びコントロール群でそれぞれ 6.9%（47/686 例）及び 6.0%（41/682 例）認められた。リルピピリン群においては、グレード4 及びグレード3の自殺企図各 1 例が、報告医師により本配合剤との因果関係ありと判断された。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後のうつ病に伴う自殺関連事象の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、本配合剤の添付文書の「その他の副作用」の項に「うつ病」、「抑うつ気分」を記載し注意喚起を図る。

【選択理由】

うつ病に伴う自殺関連事象のリスクがあることを、医療関係者に確実に情報提供するため。

QT 間隔延長

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるリルピピリン塩酸塩の潜在的なリスクであることから設定した。

リルピピリン塩酸塩の非臨床試験で、心筋活動電位再分極相に関与するカリウムチャネルを阻害し、ウサギ左室ウェッジ試験において QT 間隔を軽度延長させた。しかし、この *in vitro* 試験でみられた QT 間隔の延長は、リルピピリンの臨床用量である 25 mg をヒトに投与したときの血漿中非結合型薬物濃度と比較してはるかに高い濃度で認められたものであり、リルピピリンが催不整脈作用を示すリスクは低いことが示唆された。*In vivo* 動物試験では、心電図及び血行動態パラメータに有意な影響は認められなかった。

リルピピリン塩酸塩の健康成人を対象とした海外 QT/QTc 評価試験 (C131 試験) で、推奨用量よりも高用量のリルピピリン (75mg 及び 300mg) 投与時に QT 間隔の延長が認められ、リルピピリンの血漿中濃度と QT 間隔延長との間に正の相関が認められた。しかし、承認用量である 25mg を用いた海外第Ⅲ相臨床試験の併合解析では、QT 間隔の延長 (>480 ms) はリルピピリン群及びコントロール群において共に 0.3% と低く、性差や人種差は認められなかった。

QT 間隔延長は心血管死亡率の予測因子であり、明らかな心臓疾患がない場合においても、致死的な心室性不整脈のリスクが高くなる。

75mg 及び 300mg はリルピピリンの承認用量をはるかに超えているが、QT 間隔延長のリスク増加の可能性 (偶発的過量投与による副作用含む) が否定できない。

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. 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の QT 間隔延長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】

- ・通常のリスク最小化活動として、本配合剤の添付文書の「慎重投与」の項に、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者に関する注意を、「相互作用 (併用注意)」の項に、QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用に関する注意を、「過量投与」の項に過量投与時の QT 延長発現の情報を、また「薬物動態」の項に QT 間隔に対するリルピピリンの影響についての情報を記載し、注意喚起を図る。

【選択理由】

QT 間隔延長の潜在的リスクがあることを、医療関係者に対し確実に情報提供するため。

肝毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるリルピピリン塩酸塩の潜在的なリスクであることから設定した。</p> <p>リルピピリン塩酸塩の非臨床試験で、マウス及びラットに認められた肝細胞肥大は、肝酵素（UDP GT）誘導及び臓器重量増加と関連していた。小葉中心部における線維症及び単一肝細胞壊死を伴う軽度から中等度の血管周囲炎症反応がイヌで認められ、コレステロール、ビリルビン、ALP 及び ALT の増加と関連していた。なお、単核食細胞系の凝集及び多巣性胆管増殖が認められた。</p> <p>また、リルピピリン塩酸塩の海外第Ⅲ相臨床試験（C209 及び C215 試験）併合解析において、リルピピリン群では AST（GOT）増加が 2.5%（17/686 例）及び ALT（GPT）増加が 2.0%（14/686 例）、コントロール群では AST（GOT）増加が 3.2%（22/682 例）及び ALT（GPT）増加が 3.7%（25/682 例）認められた。肝臓関連の有害事象の発現率は、B/C 型肝炎非重複感染症患者に比べて重複感染症患者で高く、それぞれリルピピリン群では 4.9%（31/632 例）及び 33.3%（18/54 例）、コントロール群では 5.8%（36/616 例）及び 30.3%（20/66 例）であった。</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"> ・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. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝毒性の発現状況を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</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、本配合剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「慎重投与」の項に、B/C 型肝炎重複感染症患者におけるリルピピリン塩酸塩の肝臓関連有害事象に関する注意を、「重大な副作用」の項に肝機能障害に関する注意を、「その他の副作用」の項に「トランスアミナーゼ上昇」及び「肝機能異常」等を、また、「薬物動態」の項にリルピピリンの肝機能障害患者における検討結果について記載し、注意喚起を図る。 <p>【選択理由】</p> <p>肝毒性の潜在的リスク及び B/C 型肝炎重複感染症患者及び肝機能障害患者に対するリスクについて、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>
重度皮膚反応	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるリルピピリン塩酸塩の潜在的なリスクであることから設定した。</p> <p>リルピピリン塩酸塩の海外第Ⅲ相臨床試験（C209 及び C215 試験）併合解析において、グレード 3 の発疹がリルピピリン群で 0.3%（2/686 例）、コントロール群で 0.9%（6/682 例）認められた。リルピピリン群の 2 例中 1 例は、報告医師により本配合剤との因果関係ありと判断され、中止に至った。</p> <p>また、類薬において重度の皮膚障害が認められている。</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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重度皮膚反応の発現状況を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</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、本配合剤の添付文書の「その他の副作用」の項に発疹を記載し、注意喚起を図る。 <p>【選択理由】</p> <p>重度の皮膚障害について、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>

重要な不足情報	
日本人 HIV 感染症患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本配合剤は「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取り扱いについて」（医薬審第 1015 号，平成 10 年 11 月 12 日）に基づく申請であり，海外臨床試験において安全性が評価されているが，日本人患者における安全性情報は得られていない。</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. 使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の本邦における使用実態下での日本人における安全性（長期投与時含む）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】 なし</p> <p>【選択理由】 収集した情報を評価し，必要なリスク最小化活動を検討する。</p>
長期使用	
	<p>重要な不足情報とした理由： 海外臨床試験において，本配合剤の使用期間は最大 48 週であり，長期使用時における安全性データは限られている。 抗 HIV 療法における副作用には，リポジストロフィー等発現までに時間を要する事象がある。</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. 使用成績調査 <p>【選択理由】 使用成績調査で収集した長期使用症例を評価することにより，長期使用時の副作用等の発現状況を把握するため。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 現状，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られた際に検討する。</p>
妊婦への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本配合剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性にも使用される可能性があるが，妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性情報は不足している。</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. 使用成績調査 2. 妊産婦特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性での使用時の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、本配合剤の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、妊婦への投与に関する安全性は確立されていないことを記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係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>

1. 2 有効性に関する検討事項

日本人 HIV 感染症患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本配合剤は日本人を対象とした国内臨床試験データがないため、有効性に関する情報が十分得られていないことから検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： コムプレラ配合錠使用成績調査</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 本配合剤は国内臨床試験データがなく、有効性に関する情報が十分得られていないため、本配合剤の使用実態下における有効性の検討を目的とした、使用成績調査を実施する。</p>
長期使用における有効性（薬剤耐性の構築を含む）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本配合剤は長期使用が想定されるが、日本人を対象とした国内臨床試験データがなく、有効性に関する情報が十分得られていないことから検討事項とした。 また、本配合剤の有効成分であるリルピビリン塩酸塩の海外第Ⅲ相臨床試験（C209 及び C215 試験）48 週時併合解析において、ウイルス学的失敗例は 10.5%（72/686 例）で、そのうち 62 例でベースライン時からの耐性変異が認められている。NNRTI 耐性変異の出現率は 62.9%（39/62 例）、NRTI 耐性変異の出現率は 67.7%（42/62 例）であった。ウイルス学的失敗を経験した患者は、抗レトロウイルス治療の 1 つ以上の成分に対して耐性を形成してしまう可能性があり、治療を変更する必要がある。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： コムプレラ配合錠使用成績調査</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 本配合剤は国内臨床試験データがなく、有効性に関する情報が十分得られていないため、使用実態下における有効性の検討を目的とした、使用成績調査を実施する。 なお、薬剤耐性の構築については、通常の医薬品安全性監視活動による文献・学会報告又は海外 PSUR 等から情報収集を行い評価する。</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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献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	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ol style="list-style-type: none">重要な特定されたリスク 腎毒性，骨事象/骨密度減少，膵炎，乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝），リポジストロフィー，免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）重要な潜在的リスク うつ病に伴う自殺関連事象，QT 間隔延長，肝毒性，重度皮膚反応重要な不足情報 日本人 HIV 感染症患者における安全性 長期使用 妊婦への投与時の安全性 <p>【目的】 本配合剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認（長期投与時の有効性を含む）</p> <p>【調査計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から 2022 年 3 月末まで （登録期間は販売開始から 2021 年 3 月末まで）。 目標症例数：HRD 共同調査の対象施設における全投与症例。 （登録症例として 800 例が登録される見込み） 設定根拠：本配合剤は HIV 感染症治療薬であり患者数が限られる。また，国内臨床試験を実施していないため，HRD 共同調査に参加することで可能な限り多くの症例を収集する。なお，本配合剤が上市後投与される患者数の予測値（市場調査結果）を踏まえ，本調査では目標症例数を 800 例と設定する。 実施方法：全例調査方式にて実施する。なお，本調査は，HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する HRD 共同調査として行い，業務の一部を CRO（シミック PMS 株式会社）に委託して実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 本配合剤は国内臨床試験データがなく，日本人における安全性及び有効性に関する情報が十分得られていないことから，使用実態下における安全性及び有効性について把握する目的で使用成績調査を実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 「安全性定期報告」により定期的に報告を行い，「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。</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】 節目となる時期に，以下の内容も含めた，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。
妊産婦特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>1. 重要な不足情報 妊婦への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本配合剤の妊産婦及び出生児に対する安全性の確認</p> <p>【調査計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から 2022 年 5 月 17 日まで（再審査期間中）。 目標症例数：本配合剤が妊娠中に投与され、妊娠転帰が確認可能な全投与症例。 実施方法：全例調査方式にて実施する。なお、本調査は、HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する HRD 共同調査として行い、業務の一部を CRO（シミック PMS 株式会社）に委託して実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 本配合剤の妊産婦及び出生児に対する安全性情報が十分得られていないことから、使用実態下における妊産婦及び出生児に対する安全性について把握する目的で特定使用成績調査を実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 「安全性定期報告」により定期的に報告を行い、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。</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】 節目となる時期に、以下の内容も含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 <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。 </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」 「追加の医薬品安全性監視活動」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	
類似名称による医療過誤防止のための情報提供資材の作成，配布	
【安全性検討事項】 該当なし	
【目的】 本配合剤「コムプレラ配合錠」と名称が類似している，現在市販されている「コンプレラビン配合錠」との処方ミス等の医療過誤を防止するため，医療過誤のリスクについて情報を提供する。	
【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・類似名称による医療過誤について記載した資材を作成し，医療関係者に対して提供する。・本資材を企業ホームページに掲載する。	
【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】 安全性定期報告の時点において，類似名称による医療過誤の発現状況を検討する。本結果からリスク最小化の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂，実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時，再審査申請時	

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				
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	販売開始日より6ヶ月間	終了	作成済（2015年7月提出）
使用成績調査	HRD 共同調査の対象施設における全投与症例	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中	安全性定期報告時，再審査申請時
妊産婦特定使用成績調査	本配合剤が妊娠中に投与され，妊娠転帰が確認可能な全投与症例	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中	安全性定期報告時，再審査申請時

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	HRD 共同調査の対象施設における全投与症例	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中	安全性定期報告時，再審査申請時
製造販売後臨床試験	8例	試験終了より6ヶ月後	終了	作成済（2016年4月提出）

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6ヶ月間 報告予定時期：調査期間終了2ヶ月以内	終了
類似名称による医療過誤防止のための情報提供資材の作成、配布 (「コンプラビン配合錠」との処方ミス等の医療過誤が懸念されるため)	実施：販売開始以降 検討時期：安全性定期報告時、再審査申請時	実施中