

# プレジコビックス配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式2)

プレジコビックス配合錠に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	プレジコビックス配合錠	有効成分	ダルナビル エタノール付加物/ コビシタット
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和6年2月16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】
<u>中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 急性汎発性発疹性膿疱症</u>	<u>冠動脈イベント</u>	<u>日本人 HIV 感染症患者における安全性</u>
<u>肝機能障害, 黄疸</u>	/	<u>妊婦又は授乳婦への投与時の安全性</u>
<u>高血糖, 糖尿病</u>		<u>長期使用</u>
<u>脂質異常</u>		
<u>急性膵炎</u>		
<u>免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)</u>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>日本人 HIV 感染症患者における有効性</u>	<u>長期使用における有効性 (薬剤耐性の構築を含む)</u>	

↓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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>なし</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
追加のリスク最小化活動
<u>なし</u>

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 : ヤンセンファーマ株式会社

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	2016年11月22日	薬効分類	87625
再審査期間	2023年3月24日	承認番号	22800AMX00714000
国際誕生日	2014年6月19日		
販売名	プレジコビックス®配合錠		
有効成分	ダルナビル エタノール付加物/コビススタット		
含量及び剤型	1錠中にダルナビル エタノール付加物 867.28 mg (ダルナビルとして800 mg), コビススタット 150 mg を含有。		
用法及び用量	通常, 成人には1回1錠 (ダルナビルとして800 mg, コビススタットとして150 mgを含有) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては, 必ず他の抗HIV薬と併用すること。		
効能又は効果	HIV 感染症		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：  
令和5年7月14日

変更内容の概要：  
別紙様式2の「1.1 安全性検討事項」の「重要な不足情報」, 「1.2 有効性に関する検討事項」の項の記載整備（軽微変更）

変更理由：  
別紙様式1と別紙様式2の整合性をとるため。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1. 1 安全性検討事項

<b>重要な特定されたリスク</b>	
<b>中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症</b>	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により，本配合剤の有効成分であるダルナビルの特定されたリスクであることから設定した。 ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において，皮膚粘膜眼症候群（2例）及び多形紅斑（3例）が認められており，また，ダルナビルの海外市販後において，中毒性表皮壊死融解症及び急性汎発性発疹性膿疱症が認められている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症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，本配合剤の電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起を図る。 【選択理由】 中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症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。
<b>肝機能障害，黄疸</b>	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により，本配合剤の有効成分であるダルナビルの特定されたリスクであることから設定した。 ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において，重篤な肝機能障害及び黄疸が0.8%（31/3746例）認められており，また，ダルナビルの海外市販後において，重篤な肝機能障害及び黄疸が認められている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の肝機能障害，黄疸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，本配合剤の電子添文の「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」及び「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起を図る。 【選択理由】 肝機能障害，黄疸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。

高血糖，糖尿病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により，本配合剤の有効成分であるダルナビルの特定されたリスクであることから設定した。 ダルナビル800mg及びコピシタット150mgを併用した海外臨床試験（GS-US-216-0130試験）において，重篤な高血糖及び糖尿病が0.3%（1/313例）認められており，ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において，重篤な高血糖及び糖尿病が0.3%（12/3746例）認められている。また，ダルナビルの海外市販後において，重篤な高血糖及び糖尿病が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の高血糖及び糖尿病等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 【内容】 ・通常 of リスク最小化活動として，本配合剤の電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し，注意喚起を図る。 【選択理由】 高血糖及び糖尿病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。</p>
脂質異常	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により，本配合剤の有効成分であるダルナビルの特定されたリスクであることから設定した。 ダルナビル及びリトナビルを併用した海外試験において，重篤な脂質異常が0.1%（5/3746例）認められており，また，ダルナビルの海外市販後において，重篤な脂質異常が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の脂質異常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 【内容】 ・通常 of リスク最小化活動として，本配合剤の電子添文の「その他の副作用」の項に記載し，注意喚起を図る。 【選択理由】 脂質異常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。</p>

急性膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により、本配合剤の有効成分であるダルナビルの特定されたリスクであることから設定した。 ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において、重篤な急性膵炎が0.4%（16/3746例）認められており、また、ダルナビルの海外市販後において、重篤な急性膵炎が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の急性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 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、本配合剤の電子添文の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を図る。 【選択理由】 急性膵炎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。</p>
免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により、本配合剤の有効成分であるダルナビルの特定されたリスクであることから設定した。 ダルナビル 800mg 及びコビシスタット 150mg を併用した海外臨床試験（GS-US-216-0130 試験）において、重篤な IRIS が 0.3%（1/313 例）認められており、ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において、重篤な IRIS が 0.3%（10/3746 例）認められている。 また、免疫不全のある HIV 感染患者において、抗 HIV 療法開始後数ヵ月以内に日和見感染などの疾患が発症、再発、再増悪する可能性が報告されている。これは、抗 HIV 療法開始後に血中ウイルス量の減少と CD4 陽性リンパ球の増加に伴い免疫能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導されることによるものである。また、免疫能の改善に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告もある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 【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 IRIS 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 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、本配合剤の電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を図る。 【選択理由】 IRIS のリスクがあることを、医療関係者に確実に情報提供するため。</p>

重要な潜在的リスク	
<b>冠動脈イベント</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：            ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において、重篤な冠動脈イベントが1.4%（54/3746例）認められており、また、ダルナビル及びリトナビルとの因果関係が否定されていない症例も報告され、致死的な症例も報告されている。</p> <p>HIV感染自体が冠動脈イベント発症のリスクを増加させる独立した因子であるが、脂質の変化やインスリン抵抗性等も、冠動脈イベント発症のリスクとなる可能性がある。また、HIV感染患者において、心筋梗塞がプロテアーゼ阻害剤を含む治療で頻度が高かったとの報告もある。</p> <p>なお、本配合剤は、ダルナビルとコビシスタットの配合剤であり、リトナビルとの併用ではない。</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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の冠動脈イベント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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>収集した情報を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>
<b>痙攣</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：            ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験において、重篤な痙攣が0.4%（16/3746例）認められており、そのうち2例がダルナビル及びリトナビルとの因果関係が否定されていない症例として報告されている。また、致死的な症例も報告されている。</p> <p>なお、本配合剤は、ダルナビルとコビシスタットの配合剤であり、リトナビルとの併用ではない。</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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の痙攣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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>収集した情報を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>



<b>重要な不足情報</b>	
<b>日本人 HIV 感染症患者における安全性</b>	
	<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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の本邦における使用実態下での日本人における安全性を把握するため。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>収集した情報を評価し，必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>
<b>妊婦又は授乳婦への投与時の安全性</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本配合剤は妊婦又は授乳婦に使用される可能性があるが，これらの患者における安全性情報は不足している。 また，ダルナビル及びコビシタットは，非臨床試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。</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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>自発報告により，妊婦又は授乳婦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"> <li>・通常のリスク最小化活動として，本配合剤の電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し，注意喚起を図る。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に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>

長期使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>成人を対象とした海外臨床試験において、本配合剤の使用期間は最長 64.3 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。</p> <p>なお、抗 HIV 療法における副作用には、高血糖又は脂質異常による冠動脈イベント等、発現までに時間を要する事象が認められている。</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"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>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】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>収集した情報を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</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	
	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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由 該当なし
長期使用における有効性（薬剤耐性の構築を含む）	
	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いため、有効性に関する情報が十分得られていない。 また、ダルナビル及びコビスタットを投与した患者においてウイルス治療の失敗がみられた。ウイルス学的失敗を経験した患者は、本配合剤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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常 of 医薬品安全性監視活動</b>
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討
<b>追加 of 医薬品安全性監視活動</b>
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

<b>通常のリスク最小化活動</b>
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
<b>追加のリスク最小化活動</b>
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ヵ月間	終了	作成済（2017年8月提出）
使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時，再審査申請時	終了	作成済（2023年6月提出）
特定使用成績調査（妊産婦）	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	終了	作成済（2023年6月提出）

### 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	収集可能な全症例	安全性定期報告時，再審査申請時	終了	作成済（2023年6月提出）
製造販売後臨床試験	8例	試験終了より6ヵ月後	終了	作成済（2018年2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		
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		
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 報告予定時期：調査期間終了 2 ヶ月以内	終了