

オデフシィ配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

オデフシ配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オデフシ配合錠	有効成分	リルピビリン塩酸塩/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/ エムトリシタビン
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7月19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>腎毒性</u>	<u>肺炎</u>	<u>日本人 HIV-1感染症患者における安全性</u>
<u>骨関連の事象/骨密度減少</u>	<u>重度皮膚反応</u>	<u>長期使用</u>
<u>HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の肝フレア</u>	<u>うつ病に伴う自殺関連事象</u>	<u>妊婦への投与時の安全性</u>
<u>乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）</u>	<u>QT 間隔延長</u>	
	<u>肝毒性</u>	
	<u>体脂肪の再分布/蓄積</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-1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（薬剤耐性の発現を含む）</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>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>一般使用成績調査</u>
<u>特定使用成績調査 (妊産婦)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>一般使用成績調査</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>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>なし</u>

(別紙様式 1)

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

品目の概要			
承認年月日	2018 年 8 月 21 日	薬効分類	87625
再審査期間	2026 年 6 月 16 日	承認番号	23000AMX00793000
国際誕生日	2016 年 3 月 1 日		
販売名	オデフシィ配合錠		
有効成分	リルピビリン塩酸塩/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン		
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)、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28mg (テノホビル アラフェナミドとして 25mg)、エムトリシタビン 200mg を含有。		
用法及び用量	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の小児には、1 回 1 錠 (リルピビリンとして 25mg、テノホビル アラフェナミドとして 25mg 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： <u>令和 5 年 11 月 22 日</u>
変更内容の概要： <u>以下、製造販売後調査等の資材改訂の為</u> ・ <u>一般使用成績調査の実施計画書、実施要綱、登録票及び調査票</u> ・ <u>特定使用成績調査（妊産婦）の実施計画書、実施要綱及び調査票</u>
変更理由： ・ <u>調査項目より CDC 分類を削除し、あわせて参照資料として掲載していた AIDS 診断基準についても調査票より削除した。</u> ・ <u>本調査の調査対象薬剤より、再審査期間満了した薬剤を削除した。</u> ・ <u>記載整備を行った。</u>

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分であるテノホビルアラフェナミドフマル酸塩の非臨床試験において、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩を投与したラット及びイヌの尿細管上皮細胞に巨大核形成が報告されている。 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤の、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ臨床試験（GS-US-292-0104/0111 試験）の併合解析において 144 週時点における、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤投与群の腎関連の有害事象発現率は 11.0%（95/866 例）であった。 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤の、軽度から中等度の腎機能障害のある HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（GS-US-292-0112 試験）の 96 週時点において、重篤な急性腎不全及び尿閉の有害事象がそれぞれ 1 例に認められた。また、投与中止に至った副作用として、腎症及び腎不全がそれぞれ 1 例に認められた。
	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. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の腎毒性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。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【選択理由】 本リスクは腎機能のモニタリングにより確認でき、本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。
骨関連の事象/骨密度減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分であるテノホビルアラフェナミドフマル酸塩を投与したラット及びイヌにおいて、骨代謝マーカーの上昇、血清1,25-ジヒドロキシビタミンD₃及び血清25-ヒドロキシビタミンD₃の減少が報告されている。また、ラットでは骨幹網状骨の萎縮が認められ、イヌでは体重減少を伴う骨密度の低下が認められた。 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤とテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤とを比較した抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GS-US-292-0104/0111試験）の併合解析において、96週時における投与前からの大腿骨近位部及び腰椎BMDの平均変化率±標準偏差は、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤投与群で-0.672±3.8887%及び-0.960±3.7227%、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩含有製剤投与群で-3.275±3.9668%及び-2.792±3.9156%であり、両投与群とも減少傾向を示した。

	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の骨関連の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。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【選択理由】 骨関連の事象/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： 本剤の有効成分であるエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド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。 本剤の HIV-1 及び HBV 重複感染症患者及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の HBV 感染症患者に対する治療後の肝フレアに関するデータは現時点ではいずれも得られていない。 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。エムトリシタビンの HBV を対象とした海外臨床試験において、治療後の肝炎増悪が認められたが（n=50），多くの患者の所見は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。 また、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-174-0102/0103 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 値に回復した。 エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む抗 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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 【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、本剤の電子添文の「警告」及び「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。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【選択理由】 本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、B型慢性肝炎を合併している患者において、本剤中止後の定期的な肝機能検査や観察の重要性を医療関係者に確実に情報提供する必要があるため。
乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）は、テノホビル又はエムトリシタビンを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の薬理作用に関連する有害事象と考えられ、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。 テノホビル アラフェナミド フマル酸塩含有製剤の海外臨床試験（GS-US-292-0102/0104/0111/0109/0106/0112 試験）の併合解析では、テノホビル アラフェナミド フマル酸塩含有製剤投与例における乳酸アシドーシスの発現頻度は0.04%（1/2396例）であり、本被験者における乳酸アシドーシスの重症度はGrade 2であった。
	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. 一般使用成績調査 【選択理由】 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。
	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。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【選択理由】 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。
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. 一般使用成績調査 【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。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【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	
膝炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の類薬であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の海外臨床試験で、膝炎が 0.2%（4/1633 例）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膝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。膝炎が発現した場合、重篤な転帰に至る可能性がある。 テノホビル アラフェナミドフマル酸塩含有製剤の抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ臨床試験（GS-US-292-0111 試験）の 144 週時点において、0.2%（1/431）に膝炎の有害事象が認められており、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩と膝炎との関連性は十分に確認されていない。
	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. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の膝炎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】 該当なし 【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。
重度皮膚反応	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の有効成分であるリルピビリン塩酸塩含有製剤の潜在的なリスクであることから設定した。 本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（TMC278-C209/C215 試験）併合解析において、グレード 3 の発疹がリルピビリン群で 0.3%（2/686 例）、コントロール群で 0.9%（6/682 例）認められた。リルピビリン群の 2 例中 1 例は、報告医師により本剤との因果関係ありと判断され、中止に至った。 リルピビリン塩酸塩の海外第Ⅱ相臨床試験（TMC278 TiDP38-C213 試験）において、グレード 1 及びグレード 2 の発疹が 5.6%（2/36 例）に認められた。グレード 2 の 1 例は過敏性反応のため入院したが、抗ウイルス治療を中止することなく回復に至った。過敏性反応は報告医師により本剤との因果関係ありと判断された。また、類薬において重度の皮膚障害が認められている。
	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 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。

	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。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【選択理由】 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。
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： 本剤の有効成分であるリルピビリン塩酸塩の潜在的なリスクであることから設定した。 本剤の有効成分であるリルピビ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、本剤の重要な潜在的リスクに設定した。 リルピビリン塩酸塩の海外第III相臨床試験（TMC278-C209/C215試験）併合解析において、うつ病がリルピビ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。リルピビリン群においては、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. 一般使用成績調査 【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】 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：

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

本剤の有効成分であるリルピビ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、リルピビ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、リルピビ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。

リルピビリン塩酸塩の健康成人を対象とした海外 QT/QTc 評価試験 (TMC278-TiDP6-C131 試験) で、推奨用量よりも高用量のリルピビリン (75mg 及び 300mg) 投与時に QT 間隔の延長が認められ、リルピビ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) はリルピビ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。

TMC278-TiDP6-C131 試験において QT 間隔延長が認められた際のリルピビリンの用量は 75mg 及び 300mg と、承認用量をはるかに超えている。リルピビリンの過量投与に関するデータは限られているため影響は不明であるが、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. 一般使用成績調査

【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、本剤の電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用 (併用注意)」及び「臨床成績」の項に記載し、注意喚起を図る。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。

【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
重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の有効成分であるリルピビリン塩酸塩の潜在的なリスクであることから設定した。 本剤の有効成分であるリルピビ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巢性胆管増殖が認められた。 また、リルピビリン塩酸塩の海外第 III 相臨床試験（TMC278-C209/C215 試験）併合解析において、リルピビリン群では 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、それぞれリルピビリン群では 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。 リルピビリン塩酸塩の海外第 II 相臨床試験（TMC278 TiDP38-C213 試験）の 48 週時解析において、12 歳以上 18 歳以下の小児にグレード 3 及びグレード 4 の肝機能関連の臨床検査値異常は認められていない。
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. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の肝毒性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、本剤の電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「その他の副作用」及び「薬物動態」の項に記載し、注意喚起を図る。また、患者向医薬品ガイドにて情報提供し、注意喚起を行う。 【選択理由】 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。

体脂肪の再分布/蓄積

重要な潜在的リスクとした理由：

抗 HIV 薬の使用により，体脂肪の再分布/蓄積が現れることがある。
 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤の抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ臨床試験（GS-US-292-0111 試験）の 144 週時点にて，テノホビルアラフェナミドフマル酸塩含有製剤投与群に体脂肪の再分布/蓄積の副作用が 0.5%（2/431 例）に認められ，このうち 1 例は中止に至った。

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. 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の体脂肪の再分布/蓄積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。また，患者向医薬品ガイドにて情報提供し，注意喚起を行う。

【選択理由】

体脂肪の再分布/蓄積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。

重要な不足情報	
日本人 HIV-1 感染症患者における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は「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。
	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. 一般使用成績調査 【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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 なし 【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。
長期使用	
	重要な不足情報とした理由： 海外臨床試験における本剤の長期使用時における安全性データは限られている。また，抗 HIV 療法における副作用には発現までに時間を要する事象がある。
	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 一般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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 なし 【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。

妊婦への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本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。

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. 一般使用成績調査
 2. 特定使用成績調査（妊産婦）

【選択理由】

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。

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」の項に記載する。

【選択理由】

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。

1. 2 有効性に関する検討事項

日本人 HIV-1 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： 本剤 一般使用成績調査
	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、本剤の使用実態下における有効性の検討を目的とした、一般使用成績調査を実施する。
長期使用における有効性（薬剤耐性の発現を含む）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本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、本剤の有効成分であるリルピビルン塩酸塩の海外第 III 相臨床試験（TMC278-C209/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。また、96 週時併合解析でのウイルス学的失敗率は、前半 48 週が後半 48 週に比較し低かった。 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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 本剤 一般使用成績調査
	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、一般使用成績調査を実施する。 なお、薬剤耐性の発現については、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/PBRER 等から情報収集を行い評価する。

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 of 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 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 - 重要な特定されたリスク 腎毒性，骨関連 of 事象/骨密度減少，HIV/HBV 重複感染症患者における治療後 of 肝フレア，乳酸アシドーシス及び重度 of 肝腫大（脂肪肝），免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） - 重要な潜在的リスク 瘰癧，重度皮膚反応，うつ病に伴う自殺関連事象，QT 間隔延長，肝毒性，体脂肪 of 再分布/蓄積 - 重要な不足情報 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性，長期使用，妊婦への投与時 of 安全性 【目的】 本剤 of 使用実態下における安全性及び有効性 of 確認 【調査計画案】 実施期間：本剤販売開始～2025 年 3 月 31 日（登録期間：本剤販売開始後～2024 年 3 月 31 日） 目標症例数：収集可能な全症例。 実施方法：HRD 共同調査^{注 1)} に参画し，中央登録方式にて調査を実施する。 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（シミック株式会社）に委託して実施する。 【実施計画 of 根拠】 実施期間：本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，本剤販売開始後から再審査満了日 1 年前 of 3 月末（2025 年 3 月 31 日）までと設定した。 目標症例数：本剤は 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 共同調査で収集可能な全症例を収集する。 【節目となる予定 of 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。 【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 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 of 見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査 of 計画内容 of 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。 注1) 現在再審査期間中の HIV 感染症治療薬（抗 HIV 薬及び HIV 関連疾患治療薬）は、対象患者に対する治療の緊急性により、国内外での限られた臨床試験の成績に基づいて承認されている。そのため、市販後に当該薬剤の適正使用情報、特に安全性について更に情報を収集するべく、当該薬剤が投与された症例についての臨床経過を調査・報告するよう厚生労働省より指示され、再審査期間中の HIV 感染症治療薬を有する企業が共同して HRD 共同調査を実施している。
特定使用成績調査(妊産婦)	
	【安全性検討事項】 1. 重要な不足情報 妊婦の投与時の安全性 【目的】 本剤の妊産婦及び出生児に対する安全性の確認 【調査計画案】 実施期間：本剤発売開始～2026 年 3 月 31 日（登録期間：本剤販売開始後～2025 年 3 月 31 日） 目標症例数：本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：HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する HRD 共同調査として実施する。調査方法は、レトロスペクティブな調査とし、妊娠前後及びその経過について調査する。出生児については、生後 12 ヶ月間追跡調査を実施する。 【実施計画の根拠】 実施期間：本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、本剤販売開始後から再審査満了日年の 3 月末（2026 年 3 月 31 日）までと設定した。 目標症例数：本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、HRD 共同調査で妊娠転帰が確認可能な全症例を収集する。 【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。 【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。 ・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。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	「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「一般使用成績調査」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： 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
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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 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（2019 年 5 月提出）
一般使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中	安全性定期報告時，再審査申請時
特定使用成績調査（妊産婦）	本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 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
一般使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告時，再審査申請時	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（2019 年 12 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
市販直後調査による情報提供	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