

ゲンボイヤ[®]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についての責任はギリアド・サイエンシズ株式会社にあり、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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ゲンボイヤ配合錠 に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ゲンボイヤ配合錠	有効成分	エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
製造販売業者	ギリアド・サイエンシズ株式会社	薬効分類	87625
提出年月		令和元年12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	4	膵炎	10	日本人HIV-1感染症患者における安全性	12
骨関連の事象／骨密度減少	5	体脂肪の再分布／蓄積	11	長期使用	13
HIV-1/HBV重複感染症患者におけるゲンボイヤ配合錠投与中止後の肝炎再燃	6			妊婦	13
乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大(脂肪肝)	8			重度の肝機能障害患者	14
免疫再構築炎症反応症候群	9				
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	14頁	長期使用時における有効性(薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む)			15頁

↓ 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
特定使用成績調査(妊産婦)	18
特定使用成績調査(小児)	19
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	20

↓ 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	20
追加のリスク最小化活動	
なし	20

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

令和元年 12 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

代表取締役社長 ルーク・ハーマンズ

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6月17日	薬効分類	87625
再審査期間	10年間	承認番号	22800AMX00409000
国際誕生日	2015年11月5日		
販売名	ゲンボイヤ配合錠		
有効成分	エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビルアラフェナミドフマル酸塩		
含量及び剤型	エルビテグラビル 150 mg、コビスタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg (テノホビルアラフェナミドとして 10 mg) を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人及び体重 25 kg 以上の小児には、1 回 1 錠 (エルビテグラビルとして 150 mg、コビスタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビルアラフェナミドとして 10 mg を含有) を 1 日 1 回食後に経口投与する。		
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. 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		

	<p>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。</p>
備考	<p>2019年5月22日に、体重25kg以上の小児HIV-1感染症患者への用法・用量に係る承認事項一部変更承認を取得。</p> <p><u>本剤の医薬品製造販売承認が日本たばこ産業株式会社からギリアド・サイエンシズ株式会社へ2019年12月1日をもって承継された。</u></p>

変更の履歴

前回提出日：

2019年5月24日

変更内容の概要：

- ① 品目の概要の備考に本剤の承継にかかる内容を記載した。
- ② 1.1 安全性検討事項 重要な特定されたリスク HIV-1/HBV 重複感染症患者におけるゲンボイヤ配合錠投与中止後の肝炎再燃において、重要な特定されたリスクとした理由に、終了した臨床試験結果を追記した。
- ③ 1.1 安全性検討事項 重要な潜在的リスク 体脂肪の再分布／蓄積において、重要な潜在的リスクとした理由の一部を記載整備した。
- ④ 1.1 安全性検討事項 重要な潜在的リスク 体脂肪の再分布／蓄積において、リスク最小化活動の内容及びその選択理由の一部を変更した。
- ⑤ 2. 医薬品安全性監視計画の概要 使用成績調査 【実施計画】の内容で記載整備を行った。

変更理由：

- ① 本剤の医薬品製造販売承認の承継の旨を記載した。
- ② 第Ⅲ相臨床試験（GS-US-292-1249 試験）が終了したことにより、その結果を記載した。
- ③ より適切な記載に整備した。
- ④ 添付文書の重要な基本的注意より「体脂肪の再分布／蓄積」に関する注意喚起が削除されたことに伴い、患者向医薬品ガイドにおける当該記載を削除したことから変更した。
- ⑤ 実施計画の内容をより明確にした。

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> <ul style="list-style-type: none">• 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、ラット及びイヌの反復毒性試験では、いずれも軽度から中等度であるものの腎皮質尿細管の変化又は巨核化が認められた。• 本剤の臨床試験において、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 試験及び GS-US-292-0111 試験) における腎関連の有害事象発現率は、本剤投与群で 6.0%、スタリビルド配合錠投与群では 9.2% であり、腎尿細管障害又は投与中止に至った腎関連の有害事象は、本剤投与群では認められなかった。• 本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第 III 相臨床試験 (GS-US-292-0112 試験) において、腎関連の重篤な副作用は認められていないものの、副作用として腎不全が認められ中止に至った症例が 1 例認められた。
	<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】 通常の医薬品安全性監視活動の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</p> <p>【選択理由】 使用成績調査により、使用実態下での腎毒性に関する情報を収集し、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】 通常のリスク最小化活動として、本剤添付文書の「重要な基本的注意」の項、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに腎毒性に関する記載をすることにより、注意喚起を図る。</p> <p>【選択理由】 腎毒性のリスクがあることを、医療関係者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。</p>

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：

- 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、ラット及びイヌの慢性毒性試験では、骨代謝バイオマーカー、血清中 1,25-ジヒドロキシビタミン D3, 25-ヒドロキシビタミン D3 などの臨床検査値の変動が認められた。また、ラットでは海綿骨骨幹端の萎縮及びイヌでは体重減少に起因すると考えられる軽度の骨密度減少が確認された。
- 本剤の臨床試験において、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 試験及び GS-US-292-0111 試験）において、投与後 96 週時点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、本剤投与群で $-0.672 \pm 3.8887\%$ 及び $-0.960 \pm 3.7227\%$ 、スタリビルド配合錠投与群で $-3.275 \pm 3.9668\%$ 及び $-2.792 \pm 3.9156\%$ 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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

使用成績調査により、使用実態下での骨関連の事象及び骨密度減少に関する情報を収集し、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】

通常のリスク最小化活動として、本剤添付文書の「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに、骨関連の事象及び骨密度減少に関する記載をすることにより、注意喚起を図る。

【選択理由】

骨関連の事象及び骨密度減少のリスクがあることを、医療関係者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

HIV-1/HBV 重複感染症患者におけるゲンボイヤ配合錠投与中止後の肝炎再燃

重要な特定されたリスクとした理由：

- 本剤投与中止後の肝炎再燃は、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタビンを含め、抗 HBV 活性を有する薬剤の投与中止と関連する重要なリスクである。進行した肝疾患又は肝硬変を有する患者では、治療後の肝炎増悪は肝代償不全に至ることがあるため、投与中止は綿密な観察のもと、慎重に行わなければならない。
- 抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1/HBV 重複感染症患者、及び抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1/HBV 重複感染症患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験（GS-US-292-1249 試験）を実施した。本試験の投与期間は 48 週間及びオプションに本剤の承認まで期間を延長して投与した。安全性解析対象 77 例において、ALT フレアを発現した被検者はおらず、他の肝機能パラメーターの評価からも肝の臨床的転帰に関するリスク増加の懸念は認められなかった。
- エムトリシタビンの HIV-1/HBV 重複感染症患者における肝炎増悪の発現率は不明であるが、エムトリシタビンの HBV 感染症患者 251 例を対象とした臨床試験における肝炎増悪（50 例）は、ほとんどがトランスアミナーゼの上昇であった。臨床検査所見（6 例）又は臨床症状（1 例）の結果から、合計 7 例の患者が、肝代償不全と診断された。
- 製造販売後には HIV-1/HBV 重複感染症患者へも投与されることが想定されることから、慎重に監視していくことが重要と考える。

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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後、HIV-1/HBV 重複感染症患者における本剤の投与中止後の肝炎再燃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、本剤添付文書の「警告」の項、及び患者向医薬品ガイドに、B 型慢性肝炎を合併している患者で、本剤の投与を中止する際の注意事項について記載することにより、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、下記の内容を医療関係者、及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

- (1) 担当医の指示なしに本剤の用法を変更したり、投与を中止したりしないこと。
- (2) 本剤を投与中止する際は、可能な限り他の有効な抗 HBV 薬を含むレジメンに切り替えること。
- (3) 本剤の投与中止後、注意深くモニタリングを行うことにより、本リスクを低減できること。

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：

- 脂肪肝と関連する乳酸アシドーシスは、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。
- HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験（GS-US-292-0102/0104/0111/0109/0106/0112 試験）で、本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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）は、抗 HIV 薬全般に注意喚起がされているリスクである。したがって、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を通じ、製造販売後における乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）の発現状況を収集することで特異な傾向を把握するため。

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、本剤添付文書の「重要な基本的注意」の項、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに乳酸アシドーシスに関する情報を記載することにより、注意喚起を図る。

【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、医療関係者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

免疫再構築炎症反応症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

- 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。抗 HIV 薬の投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。
- 免疫機能の回復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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

免疫再構築炎症反応症候群は、抗 HIV 薬全般に注意喚起されているリスクである。したがって、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を通じ、製造販売後における免疫再構築炎症反応症候群の発現状況を収集することで特異な傾向を把握するため。

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、免疫再構築炎症反応症候群に関する記載をすることにより、注意喚起を図る。

【選択理由】

免疫再構築炎症反応症候群のリスクがあることを、医療関係者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

重要な潜在的リスク

腭炎

重要な潜在的リスクとした理由：

- テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む本剤の海外臨床試験では、腭炎を懸念する事象は認められていない。
- テノホビル アラフェナミドフマル酸塩とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩は、どちらもテノホビルのプロドラッグであり、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の海外臨床試験で、緊急の治療を要した腭炎が 0.2% (4/1633 例) 報告されている。腭炎の多くは軽症で予後は良好であるが、場合によっては重症化し、死亡する例もあるため、注意を要する。

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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

腭炎は、核酸系逆転写酵素阻害薬全般に注意喚起されているリスクである。したがって、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を通じ、製造販売後における腭炎の発現状況を収集することで特異な傾向を把握するため。

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】

腭炎は本剤における特定されたリスクと結論付けるに至っていないため、現時点では特記すべき注意喚起内容はなく、医薬品安全性監視活動における腭炎の発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討する。

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。HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験（GS-US-292-0102/0104/0111/0109/0106/0112 試験）で、本剤投与例における体脂肪の再分布／蓄積に関連する事象の発現頻度は 0.3%（7/2396 例）であり、いずれも重症度は Grade 1 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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を通じ、製造販売後における体脂肪の再分布／蓄積の発現状況を収集することで特異な傾向を把握するため。

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、本剤添付文書の「その他の副作用」の項に記載することにより、注意喚起を図る。

【選択理由】

体脂肪の再分布／蓄積のリスクがあることを、医療関係者へ確実に情報提供する必要があるため。

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扱いについて」（医薬審第 1015 号、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号）に基づく製造販売承認申請であり、海外臨床試験において安全性が評価されている。一部の臨床試験に日本人も組み入れられているが、少数例であり、日本人における安全性に関する情報は十分に得られていない。
- また、体重 25 kg 以上の小児（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児は除く）については、海外臨床試験において安全性が評価されているが、日本人の当該小児の組み入れは行われておらず、情報が限られている。

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の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。また、体重 25 kg 以上の小児（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児は除く）への投与が確認された際は、特定使用成績調査（小児）により情報を収集する。

【選択理由】

使用成績調査を実施することで、本邦における使用実態下での安全性情報をより詳細に把握するため。

特定使用成績調査を実施することにより、体重 25 kg 以上の小児（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児は除く）の情報を収集し、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。

長期使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 海外臨床試験において、本剤の使用期間は最大 96 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、腎機能、肝機能及び脂質代謝に対する影響による慢性疾患等、発現までに時間を要する事象がある。
	<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】 通常の医薬品安全性監視活動の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。使用成績調査においては、主に腎機能、肝機能及び脂質代謝の安全性を把握する。</p> <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	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の臨床試験では、妊婦は除外されているため、情報が限られている。 本剤の使用により母子感染の予防も考えられ、製造販売後に、妊婦に本剤は使用される可能性がある。
	<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】 通常の医薬品安全性監視活動の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施し、妊婦への投与が確認された際は、特定使用成績調査（妊産婦）で情報を収集する。</p> <p>【選択理由】 妊婦での使用時の情報を収集し、出産した場合の出生児への影響も把握するため。</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】 通常のリスク最小化活動として、本剤添付文書の「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していないことを記載することにより、注意喚起を図る。</p> <p>【選択理由】 妊婦への投与に関する情報を、医療関係者へ確実に情報提供する必要があるため。</p>

重度の肝機能障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の臨床試験では、重度の肝機能障害患者は除外されているため、情報が限られている。 本剤の含有成分であるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩は、B 型肝炎にも効果が認められており、製造販売後に重度の肝機能障害患者にも、本剤は使用される可能性がある。
	<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】 通常の医薬品安全性監視活動の他に、追加の安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</p> <p>【選択理由】 使用成績調査により、使用実態下での重度の肝機能障害患者の情報を収集し、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】 通常のリスク最小化活動として、本剤添付文書の「使用上の注意」における「慎重投与」の項、及び患者向医薬品ガイドに、重度の肝機能障害患者への投与に関する安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起を図る。</p> <p>【選択理由】 重度の肝機能障害患者への投与に関する情報を、医療関係者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。</p>

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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の一部の臨床試験では日本人も組み入れられているが、少数例であり、日本人における有効性に関する情報が十分に得られていない。
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ゲンボイヤ配合錠 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： 使用実態下における日本人 HIV-1 感染症患者での有効性の検討を目的とし、使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p>

長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む）	
有効性に関する検討事項とした理由：	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の一部の臨床試験では日本人も組み入れられているが、少数例である。日本人における本剤の長期投与時の有効性、薬剤耐性及び交差耐性の発現等、長期投与時における有効性に関する情報が十分に得られていない。
有効性に関する調査・試験の名称：	ゲンボイヤ配合錠 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：	<p>使用実態下における日本人 HIV-1 感染症患者での長期使用時の有効性の検討を目的とし、使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p> <p>なお、薬剤耐性及び交差耐性の情報については、通常の医薬品安全性監視活動による文献・学会報告等からも情報収集を行い、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・学会情報、外国措置報告及び海外の定期的安全性最新報告（PSUR：Periodic Safety Update Report）等の収集・確認・分析に基づく、安全対策の検討及び実行	
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> <p><重要な特定されたリスク></p> <p>腎毒性</p> <p>骨関連の事象／骨密度減少</p> <p>HIV-1/HBV 重複感染症患者におけるゲンボイヤ配合錠投与中止後の肝炎再燃</p> <p>乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪肝）</p> <p>免疫再構築炎症反応症候群</p> <p><重要な潜在的リスク></p> <p>膵炎</p> <p>体脂肪の再分布／蓄積</p> <p><重要な不足情報></p> <p>日本人 HIV-1 感染症患者における安全性</p> <p>長期使用</p> <p>妊婦</p> <p>重度の肝機能障害患者</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>調査実施期間：本剤の販売開始日～本剤承認後満 8 年目の 3 月末（2025 年 3 月 31 日）</u> <u>ただし、調査票の本剤投与開始日が 2024 年 3 月 31 日までの調査票を調査対象とする。</u> • <u>症例登録期間：本剤販売開始日～本剤承認後満 7 年目の 3 月末（2024 年 3 月 31 日）</u> • 目標症例数：収集可能な全症例 • 実施方法：HRD 共同調査<u>方式に基づき</u>、中央登録方式にて調査を実施する。 • 調査項目： 	

患者背景、本剤や併用薬剤の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、有効性指標調査等

【実施計画の根拠】

本剤投与時の日本人に関する情報が極めて少ないため、本剤が投与された日本人症例の臨床経過を調査し、使用実態下での副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与える要因を把握する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

「安全性定期報告」により定期的な報告を行い、「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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 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について、検討を行う。
- 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。

• 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】

<重要な不足情報>

妊婦

【目的】

本剤の使用実態下で妊婦及び出生児への影響に関する安全性を確認する。

【実施計画】

- 実施期間：本剤発売開始から再審査期間満了日までとする。
- 目標症例数：本剤が投与され、妊娠転帰が確認可能な全症例とする。
- 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 1 年間追跡調査を実施する。

【実施計画の根拠】

本剤投与時の妊産婦に関する情報が得られていないため、本剤が投与された妊婦症例の臨床経過を調査し、使用実態下での有害事象の発現状況、安全性に影響を与える要因を把握する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

「安全性定期報告」により定期的な報告を行い、「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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 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について、検討を行う。
- 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。

特定使用成績調査（小児）

【安全性検討事項】

<重要な不足情報>

日本人 HIV-1 感染症患者における安全性

【目的】

本剤の使用実態下で小児への影響に関する安全性を確認する。

【実施計画】

- 実施期間：小児に対する承認事項一部変更承認後から再審査期間満了日までとする。
- 目標症例数：本剤投与時点で体重 25 kg 以上の小児（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児は除く）の全症例とする。
- 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、本剤投与開始から、再審査期間満了日若しくは本剤の投与終了日のいずれか早い日までを観察期間として、安全性について調査する。

【実施計画の根拠】

本剤投与時の体重 25 kg 以上の小児（12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児は除く）に関する情報が限られているため、本剤が投与された当該小児の臨床経過を調査し、使用実態下での副作用の発現状況、安全性に影響を与える要因を把握する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

「安全性定期報告」により定期的な報告を行い、「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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 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について、検討を行う。
- 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

使用成績調査	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項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	
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・学会情報、外国措置報告及び海外の定期的安全性最新報告（PSUR：Periodic Safety Update Report）等の収集・確認・分析に基づく、安全対策の検討及び実行				
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	該当せず	販売開始時から6ヵ月後	終了	作成済み（2017年2月提出）
製造販売後臨床試験	最大14例 （本剤臨床試験に参加し、製造販売承認後も本剤を継続投与している患者）	最終報告書作成時	終了	作成済み（2018年8月提出）
使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告提出時、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）	妊娠中に本剤が投与され、妊娠転帰が確認可能な全例調査	安全性定期報告提出時、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（小児）	本剤投与時点で体重25kg以上の小児（12歳以上かつ体重35kg以上の小児は除く）の全症例	安全性定期報告提出時、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
製造販売後臨床試験	最大 14 例 (本剤臨床試験に参加し、製造販売承認後も本剤を継続投与している患者)	最終報告書作成時	終了	作成済み (2018 年 8 月提出)
使用成績調査	収集可能な全症例	安全性定期報告提出時、再審査申請時	実施中	安全性定期報告時、再審査申請時

5.3 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：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	終了