

シュンレンカ[®]皮下注 463.5mg
シュンレンカ[®]錠 300mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

(別紙様式2)

シュンレンカ®皮下注 463.5mg、シュンレンカ®錠 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	シュンレンカ®皮下注 463.5mg シュンレンカ®錠 300mg	有効成分	レナカパビルナトリウム
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
提出年月日		令和6年10月8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】
免疫再構築炎症反応症候群	なし	日本人の多剤耐性 HIV-1感染症患者における安全性
		長期使用時における安全性
		妊婦への投与時の安全性
1.2. 有効性に関する検討事項		
日本人の多剤耐性 HIV-1感染症患者における有効性	長期使用時における有効性 (薬剤耐性の発現を含む)	
日本人における薬物動態		

↓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
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
特定使用成績調査 (妊産婦)
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
製造販売後臨床試験 (日本人を対象とした薬物動態試験)

↓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
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年8月1日	薬効分類	87625
再審査期間	10年	承認番号	① 30500AMX00183000 ② 30500AMX00170000
国際誕生日	2022年8月17日		
販売名	① シュンレンカ®皮下注 463.5mg ② シュンレンカ®錠 300mg		
有効成分	レナカパビルナトリウム		
含量及び剤形	① 1バイアル(1.5mL)中にレナカパビルナトリウム473.1mg(レナカパビルとして463.5mg)を含有する注射剤 ② 1錠中にレナカパビルナトリウム 306.8mg(レナカパビルとして300mg)を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	① 通常、成人にはレナカパビル経口剤の投与開始後15日目に、レナカパビルとして927mgを皮下投与する。以降は、927mgを6ヵ月に1回、皮下投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。 ② 通常、成人には投与1日目及び2日目に2錠(レナカパビルとして600mg)を、8日目に1錠(レナカパビルとして300mg)を1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。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	多剤耐性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. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 5. 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>2024 年 7 月 19 日</u>
変更内容の概要： ① 「<u>1.2. 有効性に関する検討事項</u>」「<u>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</u>」「<u>5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧</u>」において、製造販売後臨床試験（日本人を対象とした薬物動態試験）の記載を更新 ② 「<u>2. 医薬品安全性監視計画の概要</u>」及び「<u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧</u>」の記載整備 ③ 添付資料 3 として製造販売後臨床試験（日本人を対象とした薬物動態試験）の実施計画書を提出
変更理由： ① <u>実施計画書の内容を反映したため</u> ② <u>記載整備したため</u> ③ <u>製造販売後臨床試験（日本人を対象とした薬物動態試験）の実施計画書を提出するため</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	
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、自己免疫性肝炎等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、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。 ● 国際共同試験（GS-US-200-4625 試験）において、国内で本剤と関連ありと判断された免疫再構築炎症反応症候群が 1 例（Grade 3）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 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 免疫再構築炎症反応症候群は、抗 HIV 薬全般に注意喚起がされているリスクである。通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、免疫再構築炎症反応症候群に関する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、本剤電子添文「8. 重要な基本的注意」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、注意喚起する。 【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
なし

重要な不足情報	
日本人の多剤耐性 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。国際共同試験（GS-US-200-4625）に登録された多剤耐性HIV-1感染症の日本人患者は少数例であり、日本人患者における安全性に関する情報は十分に得られていない。
	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 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 一般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。
	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。

長期使用時における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 承認時点で、本剤の安全性評価に用いた臨床試験においては、本剤の使用期間は最大54週である。また、国際共同試験（GS-US-200-4625）に登録された多剤耐性HIV-1感染症の日本人患者は少数例であり、日本人患者における長期使用時の安全性に関する情報は十分に得られていない。
	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 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、使用実態下での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： 妊娠中の女性は臨床試験から除外され、妊娠中の使用に関する情報は限られている。本剤の使用により母子感染を防ぐことができ、製造販売後に本剤が妊婦に使用される可能性がある。
	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 1. 特定使用成績調査（妊産婦） 【選択理由】 特定使用成績調査において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性で使用された際の情報を収集し、新生児への影響も含め把握するため。
	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、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドにて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し妊婦への投与に関する適切な情報提供を行うため。

1.2 有効性に関する検討事項

日本人の多剤耐性 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： 本剤の国際共同試験（GS-US-200-4625）に登録された多剤耐性 HIV-1 感染症の日本人患者は少数例である。日本人以外の患者と比較して日本人患者の有効性の違いは想定されないが、日本人患者の有効性に関する十分な情報は得られていない。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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： 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認を目的とした一般使用成績調査において、日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者での有効性に関する情報を収集するため。
長期使用時における有効性（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： 本剤の有効性評価に用いた国際共同試験（GS-US-200-4625）においては、承認時点で本剤の使用期間は最大 52 週であり、当該試験に登録された多剤耐性 HIV-1 感染症の日本人患者は少数例であった。よって日本人患者の有効性及び薬剤耐性の出現等、本剤による長期投与時の有効性に関する十分な情報は得られていない。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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： 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認を目的とした一般使用成績調査において、長期使用時における有効性に関する情報を収集するため。なお、薬剤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。
日本人における薬物動態	
	有効性に関する検討事項とした理由： 承認時点で、本剤の日本人に対する薬物動態に関する十分な情報が得られていない。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u>日本人健康被験者を対象にレナカパビルを単回経口投与した際のレナカパビルの薬物動態、安全性、忍容性を評価する第Ⅰ相試験</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の日本人に対する薬物動態の検討を目的とした製造販売後臨床試験において、日本人健康被験者に対する本剤の薬物動態に関する情報を収集するため。

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（及び実行）	
追加の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＞ 免疫再構築炎症反応症候群 ＜重要な不足情報＞ 日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者における安全性 長期使用時における安全性 【目的】 本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価する。 【実施計画】 ・ 症例登録期間：本剤の販売開始日（2023 年 9 月 13 日）～2031 年 3 月 31 日 ・ 調査実施期間：本剤の販売開始日（2023 年 9 月 13 日）～2033 年 3 月 31 日 ただし、本剤投与開始日が上述の登録期間以内の症例を調査対象とする。 2032 年 4 月以降は本剤の投与中止症例の<u>調査票</u>のみを回収対象とする。 ・ 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。 ・ 調査項目：患者背景、抗 HIV 薬処方歴、併用薬投与状況、有害事象発現状況、臨床検査値、有効性指標 【実施計画の根拠】 本剤投与時の日本人に関する情報が少ないため、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＞ 妊婦への投与時の安全性 【目的】 本剤の使用実態下における HIV-1 陽性妊産婦及び出生児への影響に関する安全性情報を収集し、評価する。 【実施計画】 ・ 調査実施期間：本剤販売開始日（2023 年 9 月 13 日）～本剤の再審査期間満了日（2033 年 7 月 31 日） 症例の登録期間は 2032 年 3 月 31 日までとする。 ・ 目標症例数：本剤が投与され、妊娠転帰（出産、流産、中絶等）が確認可能な全症例 ・ 実施方法：HIV 感染症治療薬の製造販売承認取得会社が共同で実施する HRD 共同調査の一環として実施する。調査方法は、レトロスペクティブな調査とし、妊娠前後及び妊娠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。
--	--

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	
	【有効性に関する検討事項】 日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者における有効性 長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む） 詳細は、「2 医薬品安全性監視計画の概要」の一般使用成績調査の項を参照。
製造販売後臨床試験（日本人を対象とした薬物動態試験）	
	【有効性に関する検討事項】 日本人における薬物動態 【目的】 主要目的：<u>日本人健康被験者を対象にレナカパビルを単回経口投与した際のレナカパビルの薬物動態を評価する。</u> 副次目的：<u>日本人健康被験者を対象にレナカパビルを単回経口投与した際のレナカパビルの安全性、忍容性を評価する。</u> 【実施計画】 - 臨床試験実施期間：<u>2024 年 11 月～2025 年 1 月 予定（本試験の登録開始日～最終被験者の最終試験来院日）</u> - 目標症例数：<u>評価可能な 24 例を確保するために約 29 例を登録する</u> - 試験デザイン：<u>日本人健康被験者を対象にレナカパビルを単回経口投与する第 I 相試験（非盲検、固定順序試験）。</u> - 試験期間：<u>スクリーニング期間を除き最長 57 日間とする。Day 1 にレナカパビル 300 mg を単回経口投与する。</u> 【実施計画の根拠】 本剤投与時の日本人における薬物動態に関する十分な情報が得られていないため、日本人健康被験者に対して<u>レナカパビル</u>を単回経口投与した際の薬物動態、安全性、忍容性を検討する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時 【当該臨床試験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】 試験終了時に、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。 - 試験結果に基づいて電子添文や資材の改訂要否を検討する。

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
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（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	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2024 年 4 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)	本剤が投与され、妊娠転帰が確認可能な全症例	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

5.2 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
一般使用成績調査	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
製造販売後臨床試験 (日本人を対象とした薬物動態試験)	<u>評価可能な 24 例を確保するために約 29 例を登録</u>	最終報告書作成時	計画中	検討中

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	販売開始後 6 ヶ月	終了