

シムツーズ配合錠に係る 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

シムツーザ配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|--------------|--------|--|
| 販売名 | シムツーザ配合錠 | 有効成分 | ダルナビル エタノール付加物/コビシ 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 | ヤンセンファーマ株式会社 | 薬効分類 | 87625 |
| 提出年月 | | 令和2年9月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | |
|---|----|---------------------------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | | 頁 |
| 腎毒性 | 3 | 急性膀胱炎 | 9 |
| 骨関連の事象/骨密度減少 | 4 | HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の 肝フレア | 10 |
| 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 | 5 | 乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（脂肪 肝） | 11 |
| 肝機能障害，黄疸 | 6 | 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） | 12 |
| 高血糖，糖尿病 | 7 | | |
| 脂質異常 | 8 | | |
| 【重要な潜在的リスク】 | | | |
| 冠動脈イベント | 13 | 体脂肪の再分布／蓄積 | 14 |
| 痙攣 | 14 | | |
| 【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 | 16 | 妊婦への投与時の安全性 | 17 |
| | 16 | | |
| 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 長期使用における有効性（薬剤耐性の発 現を含む） | 18 | 日本人における本剤投与時の薬物動態 | 19 |
| | 18 | | |

↓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 | | 20 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | |
| 一般使用成績調査 | | 20 |
| 特定使用成績調査（妊産婦） | | 21 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | 頁 |
| 一般使用成績調査 | | 23 |
| 製造販売後臨床試験（日本人における本 剤投与時の薬物動態） | | 23 |

↓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 | | 24 |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 該当なし | | 24 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

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2年9月25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三丁目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 | 2019年6月18日 | 薬効分類 | 87625 |
| 再審査期間 | 2026年6月16日 | 承認番号 | 30100AMX00021000 |
| 国際誕生日 | 2017年9月21日 | | |
| 販売名 | シムツーザ配合錠 | | |
| 有効成分 | ダルナビル エタノール付加物/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 | 1錠中にダルナビル エタノール付加物 867 mg (ダルナビルとして 800 mg)、コビスタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg、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。 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150 mg、エムトリシタビンとして200mg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 | | |

| | |
|-----|--|
| | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |
| 備 考 | |

| 変更の履歴 |
|---|
| <p>前回提出日： 令和2年6月18日</p> |
| <p>変更内容の概要：</p> <p><u>「5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「製造販売後臨床試験」について、実施状況、及び報告書作成予定日を更新。</u></p> |
| <p>変更理由：</p> <p><u>本剤による日本人を対象とした製造販売後臨床試験が終了したため。</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>以下の理由により、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特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>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。</p> <p>本剤の抗 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の 48 週時点において、本剤投与群における腎関連事象の発現割合はそれぞれ 0.6%（2/362 例）及び 1.7%（13/763 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. 一般使用成績調査 <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">・ 通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「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。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。 <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。</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：

以下の理由により、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特定されたリスクであることから設定した。

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 100 mg/kg/day を 26 週間投与したラットにおいて、骨幹網状骨の萎縮が報告されている。また、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 (≥25 mg/kg/day) 及びイヌ (≥37.5 mg/kg/day を 6 日間) 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。イヌを対象とした 39 週間の非臨床試験では、18/12 mg/kg/day 投与群において体重減少を伴う骨密度の低下が認められた。この所見は血清 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 の軽微な減少と連動しており、それぞれオス及びメスに特異的であった。

本剤の抗 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相臨床試験 (TMC114FD2HTX3001) 試験及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (TMC114IFD3013 試験) において、投与後 48 週時における大腿骨近位部及び腰椎 BMD の平均変化量はそれぞれ 0.17% 及び -0.68%、1.62% 及び 2.06% であり、TMC114FD2HTX3001 試験において BMD の減少傾向が認められた。

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、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」、「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】

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。

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

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。

本剤の抗 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の 48 週時において，本剤投与群における重度皮膚反応の発現割合はそれぞれ 1.7%（6/362 例）及び 0.8%（6/763 例）であった。また，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，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
- ・ 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，本剤の添付文書の「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。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】

中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑及び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。

肝機能障害，黄疸

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。

本剤の抗 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の 48 週時において，本剤投与群における肝機能検査異常や肝炎等の肝障害関連事象の発現割合はそれぞれ 0.6%（2/362 例）及び 1.6%（12/763 例）であった。また，ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験の併合解析において，重篤な肝機能障害及び黄疸が 0.8%（31/3746 例）に認められており，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
- ・ 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，本剤の添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」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】

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

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。

本剤の抗 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の 48 週時において，本剤投与群における高血糖の発現割合はそれぞれ 1.1%（4/362 例）及び 2.1%（16/763 例）であった。このうち，TMC114IFD3013 試験において重篤な糖尿病性ケトアシドーシスが 0.1%（1/763 例）に認められている。また，ダルナビル 800mg 及びコビシタット 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）に認められており，ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験の併合解析において，重篤な高血糖及び糖尿病が 0.3%（12/3746 例）に認められている。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。

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】

製造販売後の高血糖及び糖尿病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】

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。

脂質異常

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。

本剤の抗 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の 48 週時において、本剤投与群における脂質異常の発現割合はそれぞれ 6.6%（24/362 例）及び 5.5%（42/763 例）であった。また、ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験の併合解析において、重篤な脂質異常が 0.1%（5/3746 例）に認められており、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。

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】

製造販売後の脂質異常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、本剤の添付文書の「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。

急性膵炎

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。

本剤の抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の 48 週時において、本剤との因果関係ありと判断された重篤な膵炎が 0.1%（1/763 例）に認められ、試験中止に至っている。

また、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、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。

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】

製造販売後の急性膵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】

・ 通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「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】

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。

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：

以下の理由により、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。

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 例を対象とした海外臨床試験において、治療後の肝炎増悪（50 例）が認められ、多くの所見はトランスアミナーゼ上昇であった。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。

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、高度の肝疾患又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、本剤の添付文書の「警告」及び「慎重投与」の項に、B 型慢性肝炎を合併している患者において本剤を投与する際の注意及び本剤の投与を中断する際の注意を記載し、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】

B 型慢性肝炎を合併している患者において、本剤を中止する際のリスク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、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に、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。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：

以下の理由により、本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。

本剤の抗 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）の本剤投与群において、Grade 1 の免疫再構築炎症反応症候群が 0.3%（1/362 例）に認められている。また、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）、ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験の併合解析において、重篤な IRIS が 0.3%（10/3746 例）に認められている。

免疫不全のある HIV-1 感染症患者において、抗 HIV 療法開始後数ヶ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。

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、医療関係者に確実に情報提供するため。

重要な潜在的リスク

冠動脈イベント

重要な潜在的リスクとした理由：

以下の理由により、本剤の有効成分であるダルナビルの潜在的リスクであることから設定した。

本剤の抗 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本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の本剤投与群において、冠動脈イベントの発現割合はそれぞれ 0.6%（2/362 例）及び 1.3%（10/763 例）であった。また、ダルナビル及びリトナビルを併用した海外臨床試験の併合解析において、重篤な冠動脈イベントが 1.4%（54/3746 例）に認められており、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。

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-1 感染症患者において、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。本剤の特定リスクである高血糖及び脂質異常は、冠動脈イベント発症に影響する重要な潜在的リスクであると考えられる。

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. 一般使用成績調査

【選択理由】

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。

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：なし

【選択理由】

本剤投与による冠動脈イベントの発現リスクについては明確ではないため、現時点では特記すべき注意喚起内容はない。医薬品安全性監視活動における冠動脈イベントの発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討する。

| | |
|-------------------|--|
| 痙攣 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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、本剤は、ダルナビルとコビス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"> ・ 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. 一般使用成績調査 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与による痙攣の発現リスクについては明確ではないため、現時点では特記すべき注意喚起内容は無い。医薬品安全性監視活動における痙攣の発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討する。</p> |
| 体脂肪の再分布／蓄積 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の本剤投与群において、後天性リポジストロフィーの有害事象が0.1%（1/763例）に認められている。</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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、本剤の添付文書の「その他の副作用」の項に、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。

【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。

【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いため、有効性に関する情報が十分得られていない。 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相臨床試験（TMC114FD2HTX3001 試験）及び抗 HIV 薬によるウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TMC114IFD3013 試験）の合計 1,125 例の 48 週時点において、ダルナビル又は HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の発現は認められなかったものの、本剤投与群の 1 例においてエムトリシタビン耐性関連変異が認められている。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： 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。 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。 |

日本人における本剤投与時の薬物動態

有効性に関する検討事項とした理由：

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，海外臨床試験により有効性等が評価されているが，日本人における本剤の薬物動態を検討した試験は行われていないため。

有効性に関する調査・試験の名称：

日本人健康成人を対象にシムツーザ®を単回経口投与したときのダルナビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドの薬物動態を評価する非盲検試験

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

抗 HIV 薬の製販後臨床試験として実施される薬物動態試験で用いられる試験デザインを選択した。日本人健康被験者に本剤を単回経口投与した際の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。

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 | |
| 一般使用成績調査 | |
| | <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，骨関連の事象/骨密度減少，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，肝機能障害・黄疸，高血糖・糖尿病，脂質異常，急性膵炎，HIV/HBV 重複感染症患者における治療後の肝フレア，乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大（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 冠動脈イベント，痙攣，体脂肪の再分布／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，妊婦への投与時の安全性 <p>【目的】 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認。</p> <p>【実施計画】 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 PMS 株式会社）に委託して実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 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年前の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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>「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】</p> <p>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。 <p>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。</p> |
| <p>特定使用成績調査（妊産婦）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>1. 妊婦への投与時の安全性</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の妊産婦及び出生児に対する安全性の確認。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：本剤販売開始～2026年3月31日 （登録期間：本剤販売開始後～2025年3月31日）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>「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> |

【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。 |
| 製造販売後臨床試験（日本人における本剤投与時の薬物動態） | |
| | <p>【目的】 非盲検試験にて日本人健康成人被験者に本剤を食直後に単回経口投与したときのダルナビル/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の薬物動態の検討。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2019年11月15日～2020年5月31日 予定症例数：健康成人として8例</p> <p>【実施計画の根拠】 抗HIV薬の製販後臨床試験として実施される薬物動態試験で用いられる試験デザインを選択した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了6ヶ月後に総括報告書を作成する。</p> <p>【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】 当該試験終了時、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> |

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 |
| 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ヶ月間 | 終了 | 作成済（2020 年2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（2020 年9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 |