

# ジャルカ配合錠に係る 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ヴィーブヘルスケア株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の目的で利用することはできません。

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

ジャルカ配合錠に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ジャルカ配合錠	有効成分	ドルテグラビルナトリウム/ リルピピリン塩酸塩
製造販売業者	ヴィーブヘルスケア 株式会社	薬効分類	87625
提出年月		平成30年12月	

1.1. 安全性検討事項				
【重要な特定されたリスク】	頁		【重要な不足情報】	頁
<a href="#">肝機能障害、黄疸</a>	3	<a href="#">重度皮膚反応</a>	<a href="#">日本人 HIV-1感染症患者における安全性</a>	9
<a href="#">薬剤性過敏症症候群</a>	3	<a href="#">筋関連事象（横紋筋融解症、 ミオパチー等）</a>	<a href="#">妊婦</a>	10
【重要な潜在的リスク】	頁			
<a href="#">神経管閉鎖障害</a>	4	<a href="#">QT間隔延長</a>	<a href="#">長期使用</a>	10
<a href="#">免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</a>	5	<a href="#">腎排泄に関わるOCT2及び MATE1のトランスポーター を介した相互作用</a>		
<a href="#">うつ病に伴う自殺関連事象</a>	5			
1.2. 有効性に関する検討事項				
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	12	<a href="#">日本人における本剤の薬物動態</a>		12
<a href="#">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）</a>	12			

↓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	13
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">市販直後調査</a>	13
<a href="#">使用成績調査</a>	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">使用成績調査</a>	15
<a href="#">製造販売後臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）</a>	15

↓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	17
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">市販直後調査における情報提供</a>	17

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

平成 30 年 12 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂 1 丁目 8 番 1 号

氏名：ヴィーブヘルスケア株式会社

代表取締役社長 ダスティン・ヘインズ 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	2018年11月26日	薬効分類	87625
再審査期間	6年1日	承認番号	23000AMX00836000
国際誕生日	2017年11月21日		
販売名	ジャルカ配合錠		
有効成分	ドルテグラビルナトリウム／リルピビリン塩酸塩		
含量及び剤形	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.62mg（ドルテグラビルとして 50mg）、リルピビリン塩酸塩 27.50mg（リルピビリンとして 25mg）を含有する。		
用法及び用量	通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）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	<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> </ol>		

	<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
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

# 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	
肝機能障害、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるドルテグラビル（DTG）の特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>DTG+RPV の海外第 III 相臨床試験（201636 試験、201637 試験）において、DTG+RPV 群：5 例（1%未満）、対照薬（現行の抗レトロウイルス治療；CAR）群：2 例（1%未満）に肝胆道系事象が認められ、DTG+RPV 群において治験薬との関連ありとされた重篤な薬物性肝障害（DILI）が認められている。</p> <p>DTG 含有製剤の国内製造販売後において、重篤な肝機能障害、黄疸が報告されている。</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><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査</li></ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 製造販売後における肝機能障害、黄疸の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</li></ol>
	<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、以下を実施する。</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項への記載</li></ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 臨床試験における肝機能障害、黄疸の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</li></ol>
薬剤性過敏症症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分である DTG の特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした DTG の海外臨床試験において、DTG 群において 1 例ではあるものの、臓器障害を伴う重篤な過敏症が報告されている。</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> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における薬剤性過敏症症候群の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</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、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 薬剤性過敏症症候群の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>神経管閉鎖障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分である DTG の潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎等の神経管閉鎖障害は、受胎前から DTG 含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 426 例中 4 例（0.94%）に報告されており、DTG を含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 11300 例中 14 例（0.12%）に報告されている（Zash, R., et al. : N Engl J Med, 379, 979-81 (2018)）。</p> <p>ただし、海外の抗 HIV 薬治療下妊娠症例登録制度、臨床試験並びに非臨床での生殖発生毒性試験からは、DTG の神経管閉鎖障害の懸念は示唆されていない。</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> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 使用実態下での妊婦に関する情報を、より詳細に把握するため選択した。なお、妊婦使用症例は、評価に必要な情報（母親の情報、薬剤の使用状況、妊娠転帰、新生児の情報）を収集するために妊婦使用症例調査票を用いる。</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、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項への記載</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 神経管閉鎖障害に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</li> </ol>
免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）は、すべての抗レトロウイルス療法（ART）において発現する可能性があることから設定した。</p> <p>IRIS は、一般的に未治療患者の治療開始後に発現する。本剤は、他の ART によりウイルス学的抑制状態である患者に投与され、未治療患者には投与されないことから IRIS 発現の可能性は低いが、本剤を含むすべての ART において IRIS の晩期発現のリスクがある。</p> <p>ウイルス学的抑制状態でない患者（未治療患者を含む）を対象とした DTG の海外臨床試験において、IRIS の発現が認められている（1%未満）が、本剤の海外第 III 相臨床試験（201636 試験、201637 試験）においては、IRIS は認められていない。</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 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後における IRIS の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</li> </ol>
	<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 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項への記載</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. IRIS に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</li> </ol>
うつ病に伴う自殺関連事象	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分である RPV の潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>RPV の海外第 III 相臨床試験（C209 及び C215 試験）併合解析において、うつ病が RPV 群及び対照群でそれぞれ 6.9%（47/686 例）及び 6.0%（41/682 例）に認められた。RPV 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</p>

	<p>より治験薬との因果関係ありと判断された。RPV の類薬であるエファビレンツでは自殺関連事象を含む重度のうつ病について注意喚起されており、うつ病は自殺念慮等のさらなる合併症につながる恐れがある。</p> <p>DTG+RPV の海外第 III 相臨床試験（201636 試験、201637 試験）において、自殺念慮/自殺行為の発現率は DTG+RPV 群：4 例（1%未満）、CAR 群：3 例（1%未満）であり、自殺既遂は認められなかった。また、うつ病の発現率は DTG+RPV 群：22 例（4%）、CAR 群：8 例（2%）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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後におけるうつ病及び自殺関連事象の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</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、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「その他の副作用」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 臨床試験におけるうつ病及び自殺念慮/自殺企図の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重度皮膚反応</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>重度皮膚反応が本配合剤の有効成分である RPV の潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>RPV の海外第 III 相臨床試験（C209 及び C215 試験）併合解析において、グレード 3 の発疹が RPV 群で 0.3%（2/686 例）、対照群で 0.9%（6/682 例）に認められた。RPV 群の 2 例中 1 例は、報告医師により治験薬の因果関係ありと判断され、中止に至った。また、RPV の類薬において重度の皮膚障害が認められている。</p> <p>DTG+RPV の海外第 III 相臨床試験（201636 試験、201637 試験）において、DTG+RPV 群、対照薬群（CAR 群）のいずれでも、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）又は多形紅斑（EM）のような重篤な皮膚反応、重篤、重症もしくはグレード 3 又は 4 の発疹は認められなかった。DTG+RPV 群、CAR 群のいずれにおいても、発疹はグレード 1 又は 2 と判断された。CAR 群と比較して DTG+RPV 群での発疹の発現率は高かった。DTG+RPV 群、CAR 群のいずれにおいても、休薬又は投与中止を要する発疹は認められなかった。</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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における皮膚反応関連事象の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</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、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「その他の副作用」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 皮膚反応の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分である DTG の潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>類薬のラルテグラビル（RAL）においては、重大な副作用として横紋筋融解症が記載されている。</p> <p>ART 未治療患者、及び ART 既治療かつインテグラーゼ阻害剤（INI）未治療患者を対象とした DTG の海外臨床試験において、ART 未治療患者では、対照薬群と同程度に筋関連事象の発現が報告されており、グレード 3～4 のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加が観察されている。</p> <p>DTG+RPV の海外第 III 相臨床試験（201636 試験、201637 試験）では、DTG+RPV 群及び対照薬群（CAR 群）において横紋筋融解症は認められなかった。筋骨格系および結合組織障害に含まれる有害事象の発現率は DTG+RPV 群及び CAR 群で同程度であった。</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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</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、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「その他の副作用」の項へ記載（筋肉痛、クレアチンホスホキナーゼ増加）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試験における筋関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</li> </ol>
QT 間隔延長	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分である RPV の潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>RPV の Thorough QT 試験において、承認用量（RPV25mg）より高用量の RPV75mg（1日1回）及び300mg（1日1回）の投与にて、血漿中濃度と QTcF 間隔の増加との関連が示された。用量及び血漿中濃度依存的に QT 間隔延長の可能性が示唆された。</p> <p>RPV 錠及び又は RPV の固定用量を含有する配合剤の大量の企図的過量投与を行った場合には、RPV の曝露が治療域を超える可能性があり、QT 間隔延長を引き起こす可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後における QT 間隔延長の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</li> </ol>
	<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 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「慎重投与」及び「過量投与」の項への記載</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. QT 間隔延長の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</li> </ol>
腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分である DTG の潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>DTG とピルシカイニドを併用投与すると、OCT2 トランスポーターの阻害によりピルシカイニドの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重</p>

	<p>篤化するおそれがある。</p> <p>DTG 含有製剤の米国添付文書において、ピルシカイニドと同様の排泄経路を持つ dofetilide（国内未承認）は、併用禁忌となっている。</p> <p>また、DTG と同様のトランスポーター阻害作用をもつセチリジンとピルシカイニドの相互作用による重篤な副作用発現が報告されている（Tsuruoka S et al. Clin Pharmacol Ther.2006;79:389-96）。</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> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後における相互作用による副作用の発現状況等を確認するため選択した。</li> </ol>
	<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、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「併用注意」の項への記載</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</li> </ol>
<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>重要な不足情報とした理由：</p> <p>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）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に関する情報が得られていない。</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> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後における本邦における使用実態下での安全性をより詳細に把握するため選択した。</li> </ol>
	<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： DTG+RPV の海外第 III 相臨床試験（201636 試験、201637 試験）において、妊婦は除外されているため、情報が限られている。 DTG 及び RPV の非臨床試験等に基づくと、DTG 及び RPV のリスクとして生殖発生毒性の懸念は示唆されていないが、海外で進行中の観察研究の予備的解析より神経管閉鎖障害の懸念が示唆されている（重要な潜在的リスク「神経管閉鎖障害」参照）。</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】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 使用実態下での妊婦に関する情報を、より詳細に把握するため選択した。なお、妊婦使用症例は、評価に必要な情報（母親の情報、薬剤の使用状況、妊娠転帰、新生児の情報）を収集するために妊婦使用症例調査票を用いる。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項への記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 妊婦に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正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： DTG 及び RPV の海外臨床試験において、DTG 及び RPV の使用期間は最大 144 週及び 96 週であり、長期使用時における安全データは限られている。海外における DTG 及び RPV の承認（2013 年及び 2011 年）以降、長期使用による副作用は認められていない。 ART 治療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。</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】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 長期使用時の副作用等の発現状況を把握するため選択した。</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>● なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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ら検討する。</li> </ul>

## 1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
有効性に関する検討事項とした理由：	日本人の HIV-1 感染症患者における臨床試験成績は得られていないため、使用実態下における有効性に関する情報収集を行う。
有効性に関する調査・試験の名称：	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：	使用実態下における有効性の検討を目的とし、使用成績調査（HIV-1 感染症患者に対する調査）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。
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：	抗 HIV 薬の投与による薬剤耐性及び交差耐性の発現等、長期使用時における有効性に関する情報収集を行う。
有効性に関する調査・試験の名称：	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：	使用成績調査において、HRD 共同調査方式に基づき再審査期間満了年の 2 年前の 3 月末まで症例登録し、最長で再審査期間満了日まで継続観察することにより、本配合剤の長期使用時における遅発性の副作用発現の有無を確認するとともに有効性に関する情報も収集する。抗 HIV 薬の投与による薬剤耐性及び交差耐性の発現については、文献・学会報告等のスクリーニングにより当該情報の収集を行い評価する。
日本人における本剤の薬物動態	
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投与時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：	製造販売後臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	日本人における本剤投与時の薬物動態を検討する目的で、抗 HIV 薬の製造販売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。

## 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																								
市販直後調査																								
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内																							
使用成績調査																								
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>重要な特定されたリスク：肝機能障害、黄疸、薬剤性過敏症症候群</li> <li>重要な潜在的リスク：神経管閉鎖障害、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）、うつ病に伴う自殺関連事象、重度皮膚反応、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、QT 間隔延長、腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用</li> <li>重要な不足情報：日本人 HIV-1 感染症患者における安全性、妊婦、長期使用</li> </ol> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う。</p> <p><b>【実施計画案】</b> 実施期間：販売開始日より調査を開始し、HRD 共同調査方式に基づき再審査期間満了の2年前の3月末（2022年3月末）までに登録された全症例の使用成績調査を実施する。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>再審査期間</td> <td>2018</td> <td>2019</td> <td>2020</td> <td>2021</td> <td>2022</td> <td>2023</td> <td>2024</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">使用成績調査</td> <td colspan="4">登録期間</td> <td colspan="3">調査期間</td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> <td colspan="3"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">↑ ジャルカ配合錠販売 開始（2018年12月）</p> <p style="text-align: right;">↑ 再審査期間満了 （2024年11月）</p> <p>調査予定症例数：収集可能な全症例 実施方法：HRD 共同調査に参加し、全例調査を実施する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>日本人の HIV-1 感染症患者における臨床試験成績はないため、使用実態下における安全性及び有効性の情報を収集する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p>	再審査期間	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	使用成績調査	登録期間				調査期間									
再審査期間	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024																	
使用成績調査	登録期間				調査期間																			

- 安全性定期報告時  
安全性情報について包括的な検討を行うため。
  - 再審査申請時  
収集された調査データの集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出するため。
- 【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) HRD 共同調査 (HIV Related Drugs 共同調査) : 平成9年6月26日付厚生省薬研第38号に基づき開始された HIV 感染症治療薬の承認取得会社が共同で実施する製造販売後調査。国内における HIV 感染症に対する治療は主として HIV 感染症専門医が在籍するブロック拠点病院に限定されることから、HIV 感染症治療薬の承認取得会社はそれらの HIV 感染症専門医が在籍し、かつ、HIV-1 感染症患者を多く治療している施設に対して共同で調査を依頼することにより、効率的に製造販売後調査を実施している。

### 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。											
製造販売後臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）											
<p>【目的】</p> <p>日本人健康成人にジャルカ配合錠（ドルテグラビル（DTG）として 50 mg 及びリルピビリン（RPV）として 25 mg を含有）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 DTG 及び RPV の薬物動態の検討</p> <p>【根拠】</p> <p>DTG/RPV 配合剤の薬物動態（PK）、安全性、忍容性は確認されているものの、日本人では評価されていない。日本人健康成人を対象とした本試験において、日本人に DTG/RPV 配合剤を単回投与したときの PK、安全性、忍容性を評価する。本試験で得られる DTG 及び RPV の PK データを、同じ投与量の DTG 及び RPV が投与された外国人被験者から以前に得られたデータと比較する。</p> <p>【本試験における目的/評価項目】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>目的</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主要</td> <td></td> </tr> <tr> <td>日本人健康成人に DTG/RPV 配合剤を経口単回投与したときの DTG 及び RPV の PK を評価すること。</td> <td>DTG 及び RPV の血漿中 PK パラメータ</td> </tr> <tr> <td>副次</td> <td></td> </tr> <tr> <td>日本人健康成人における DTG/RPV 配合剤の安全性、忍容性を評価すること。</td> <td>以下の安全性、忍容性パラメータ 有害事象/重篤な有害事象 臨床検査値、心電図、バイタルサイン及びそれぞれのベースラインからの変化</td> </tr> </tbody> </table> <p>【試験デザイン及びスケジュール】</p> <p>本試験は、DTG/RPV 配合剤の PK、安全性、忍容性を評価するための日本人健康成人における単回投与、非盲検試験である。本試験は、スクリーニング期間、投与期間、フォローアップ期間から構成される。</p> <p>被験者は、投与前 30 日以内にスクリーニングのために来院する。登録された被験者に絶食下で DTG/RPV 配合剤を経口単回投与する。試験期間を通して心電図、臨床検査値、バイタルサイン、有害事象報告を含む安全性評価を実施する。PK 検体を投与前から投与後 168 時間まで経時的に採取する。被験者は、投与後 7～14 日以内に事後観察のために来院する。</p> <p>【実施期間】</p>		目的	評価項目	主要		日本人健康成人に DTG/RPV 配合剤を経口単回投与したときの DTG 及び RPV の PK を評価すること。	DTG 及び RPV の血漿中 PK パラメータ	副次		日本人健康成人における DTG/RPV 配合剤の安全性、忍容性を評価すること。	以下の安全性、忍容性パラメータ 有害事象/重篤な有害事象 臨床検査値、心電図、バイタルサイン及びそれぞれのベースラインからの変化
目的	評価項目										
主要											
日本人健康成人に DTG/RPV 配合剤を経口単回投与したときの DTG 及び RPV の PK を評価すること。	DTG 及び RPV の血漿中 PK パラメータ										
副次											
日本人健康成人における DTG/RPV 配合剤の安全性、忍容性を評価すること。	以下の安全性、忍容性パラメータ 有害事象/重篤な有害事象 臨床検査値、心電図、バイタルサイン及びそれぞれのベースラインからの変化										

検討中
【予定症例数】
12 例
【節目となる予定の時期及びその根拠】
データロックより 12 ヶ月後
総括報告書を作成・提出するため。
【当該製造販売後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】
節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

#### 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： 添付文書による情報提供 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	
市販直後調査における情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

## 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	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から 8ヵ月以内
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	販売開始時より実施予定	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
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	販売開始時より 実施予定	再審査申請時
製造販売後臨床試験 （日本人における本剤 の薬物動態）	12例	データロックより12 ヵ月後	検討中	データロック より12ヵ月 後

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドの作成		
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 評価の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	計画中