

**リカムビス®水懸筋注 600mg
リカムビス®水懸筋注 900mg 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

リカムビス®水懸筋注 600mg, リカムビス®水懸筋注 900mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リカムビス®水懸筋注600mg リカムビス®水懸筋注900mg	有効成分	リルピピリン
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4年6月22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】
なし	免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)	日本人 HIV-1感染症患者における安全性
	QT 間隔延長	長期使用
	肝毒性	妊婦
	重度皮膚反応	
	うつ病に伴う自殺関連事象	
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)	

↓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
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
市販直後調査
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用

↓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
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
市販直後調査による情報提供

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

ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年5月31日	薬効分類	87625
再審査期間	10年	承認番号	1. 30400AMX00197000 2. 30400AMX00198000
国際誕生日	2020年3月18日		
販売名	1. リカムビス 水懸筋注 600 mg 2. リカムビス 水懸筋注 900 mg		
有効成分	リルピピリン		
含量及び剤型	1. 1バイアル中にリルピピリンとして 600 mg/2 mL を含有する。 2. 1バイアル中にリルピピリンとして 900 mg/3 mL を含有する。		
用法及び用量	<p><1カ月間隔投与></p> <p>カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピピリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は 600mg を 1カ月に 1回、臀部筋肉内に投与する。</p> <p><2カ月間隔投与></p> <p>カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピピリンとして 900mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1カ月後に 900mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900mg を 2カ月に 1回、臀部筋肉内に投与する。</p>		
効能又は効果	HIV-1 感染症		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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 		

	<p>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> <p>5. 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）第 10 条に規定する市販直後調査を実施すること。</p>
備 考	

変更の履歴	
前回提出日：	なし
変更内容の概要：	なし
変更理由：	なし

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
なし

重要な潜在的リスク

免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）

重要な潜在的リスクとした理由：

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カ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カ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「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。

QT 間隔延長

重要な潜在的リスクとした理由：

健康成人を対象とした、リルピビリン（RPV）経口剤の海外 QT/QTc 評価試験（TMC278-TiDP6-C131 試験）で、承認用量（25mg）より高用量の RPV（75mg 及び 300mg）投与時に QT 間隔の延長が認められ、用量及び血漿中濃度依存的である可能性が示唆された。

カボテグラビル（CAB）持効性注射剤（LA）及び RPV LA を 4 週毎又は 8 週毎に併用投与した際の RPV の血漿中濃度は、RPV 経口剤 25 mg 投与時に認められた血漿中濃度と一致していた。

なお、高用量の RPV 経口剤（75 mg 及び 300 mg）投与時の定常最高血漿中濃度（Cmax）は、RPV LA の 1 カ月間隔投与の推奨用量 600 mg 投与時の定常 Cmax よりそれぞれ 4.4 倍、11.6 倍高値であり、RPV LA の 2 カ月間隔投与の推奨用量 900 mg 投与時の定常 Cmax よりそれぞれ 4.1 倍、10.7 倍高値であった。

RPV LA の、抗レトロウイルス療法（ART）による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（201584 試験）及び ART 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 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（201585 試験）の併合解析において、48 週時までの QT 延長関連事象の発現割合は、CAB LA+RPV LA 併用群で 0.7%（4/591 例）、コントロール群で 0.2%（1/591 例）であった。いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 であった。48 週時から 96 週時までに QT 延長関連事象は認められなかった。

RPV 経口剤の過量投与に関するデータは限られており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発現を含む）は否定できない。

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：

RPV 経口剤の海外第 III 相臨床試験 (TMC278-C209/C215 試験) 併合解析において、RPV 群では AST 増加が 2.5% (17/686 例) 及び ALT 増加が 2.0% (14/686 例)、コントロール群では AST 増加が 3.2% (22/682 例) 及び ALT 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 RPV 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。

RPV 経口剤の海外第 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 歳未満の小児にグレード 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。

RPV LA の海外第 III 相臨床試験 (201584 試験) の維持期において、AST 増加及び ALT 増加の発現割合は、CAB LA+RPV LA 併用群でそれぞれ 1.1% (3/283 例)、0.7% (2/283 例)、コントロール群でいずれも 0.4% (1/283 例) であった。RPV LA の海外第 III 相臨床試験 (201585 試験) の維持期において、AST 増加及び ALT 増加の発現割合は、CAB LA+RPV LA 併用群でそれぞれ 1.0% (3/308 例)、1.3% (4/308 例)、コントロール群でいずれも 0.3% (1/308 例) 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。

重度皮膚反応

重要な潜在的リスクとした理由：

RPV 経口剤の海外第 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 RPV 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。RPV 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。

RPV 経口剤の海外第 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。

RPV LA の海外第 III 相臨床試験（201584 / 201585 試験）の併合解析において、96 週時までに、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑を含む重度の皮膚反応は認められなかった。また、重篤と判断された発疹関連事象やグレード3又はグレード4の発疹は認められなかった。

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「発疹」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】

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：

RPV 経口剤の海外第 III 相臨床試験（TMC278-C209/C215 試験）併合解析において、うつ病は RPV 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。自殺念慮及び自殺企図の発現割合は、TMC278-C209 試験の 96 週時解析において、RPV 群でそれぞれ 0.9%（3/346 例）、0.3%（1/346 例）、コントロール群でそれぞれ 0.9%（3/344 例）、0%（0/344 例）であり、TMC278-C215 試験の 96 週時解析において、RPV 群でそれぞれ 0.3%（1/340 例）、0.3%（1/340 例）、コントロール群でそれぞれ 0.3%（1/338 例）、0%（0/338 例）であった。

類薬では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がある。

RPV LA の海外第 III 相臨床試験（201584 / 201585 試験）の 48 週時併合解析において、うつ病、自殺念慮/行為の発現割合は、CAB LA + RPV LA 併用群でそれぞれ 3.0%（16/591 例）、0.7%（4/591 例）であり、コントロール群でそれぞれ 2.4%（14/591 例）、0.8%（5/591 例）であった。201584 試験及び 201585 試験において、48 週時から 96 週時まで、自殺念慮/行為関連事象は認められなかった。

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発現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
- ・ 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】

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

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

【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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、日本人患者における臨床試験データが限られており、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。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 本剤 一般使用成績調査</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： 本剤は日本人患者における臨床試験データが限られており、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。</p>
長期使用における有効性（薬剤耐性の発現を含む）	
	<p>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、日本人患者における臨床試験データが限られており、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。 RPV 経口剤の海外第 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。 RPV LA の海外第 III 相臨床試験（201584 / 201585 試験）の 48 週時併合解析において、ウイルス学的失敗例の発現割合は、CAB LA + RPV LA 併用群で 1.9%（11/591 例）であった。 ウイルス学的失敗を経験した患者は、ART 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、可能な限り速やかに代替レジメンを採用する必要がある。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 本剤 一般使用成績調査</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： 本剤は日本人患者における臨床試験データが限られており、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。</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	
通常	
追加 の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>【実施期間】 販売開始後 6 カ月間</p> <p>【具体的な方法】 医療機関への定期訪問による自発報告の収集強化と期間内の副作用集積状況の提供，適正使用に関する情報提供</p> <p>【評価，報告の予定時期】 調査期間終了 2 カ月以内</p>
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重要な特定されたリスク なし 2. 重要な潜在的リスク 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS），QT 間隔延長，肝毒性，重度皮膚反応，うつ病に伴う自殺関連事象 3. 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 <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>【調査計画案】</p> <p>実施期間：本剤販売開始から 2031 年 3 月 31 日</p> <p>登録期間：本剤販売開始から 2030 年 3 月 31 日</p> <p>目標症例数：HRD 共同調査の対象施設における全投与症例。</p> <p>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。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>実施期間：本剤は日本人患者における臨床試験データが限られており，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，本剤販売開始から再審査期間満了年の 1 年前の 3 月末までと設定した。</p> <p>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，本剤は日本人患者における臨床試験データが限られており，日本人における安全</p>

	<p>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、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】 「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】 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、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>
--	--

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	
市販直後調査による情報提供	
	「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「市販直後調査」を参照。

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	なし	販売開始日より6カ月間	計画中	市販直後調査期間終了から2カ月以内
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	計画中	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	計画中	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		
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カ月間 報告予定時期：調査期間終了2カ月以内	計画中