

# テビケイ錠 50mg 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**

テビケイ錠 50mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	テビケイ錠50mg	有効成分	ドルテグラビルナトリウム
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27年11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
<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>	5	<a href="#">日本人 HIV 感染症患者における安全性</a>	6
<a href="#">肝機能障害（特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合）</a>	3	<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>	5	<a href="#">長期使用</a>	7
<a href="#">免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)</a>	4			<a href="#">妊婦、授乳婦</a>	7
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>	9	<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>			9

↓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		10
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">使用成績調査</a>		10
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>		12

↓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		13
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)

## 医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 11 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：東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 丁目 6 番 15 号

氏名：ヴィーブヘルスケア株式会社

代表取締役社長 入山 博久 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	平成 26 年 3 月 24 日	薬効分類	87625
再審査期間	10 年間	承認番号	22600AMX00561000
国際誕生日	平成 25 年 8 月 12 日		
販売名	テビケイ錠 50mg		
有効成分	ドルテグラビルナトリウム		
含量及び剤型	1 錠中にドルテグラビルナトリウムとして 52.6mg (ドルテグラビルとして 50mg) 含有する。		
用法及び用量	<p>通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。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。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。</li><li>2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。</li></ol> <p>なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。</p>		

効能又は効果	HIV 感染症
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 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> <li>3. 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申請書添付資料として提出すること。</li> </ol>
備考	

変更の履歴
前回提出日： <u>平成 26 年 12 月 25 日</u>
変更内容の概要： <u>製造販売後調査の進捗状況を更新。</u>
変更理由： <u>最新情報に更新したため。</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			
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>未治療の HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験において、本剤群において 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>また、薬剤性過敏症症候群は稀ではあるものの、HIV 患者は過敏症を発現しやすい状態であること、HIV 治療時には併用薬による過敏症発現が多くなることを鑑み、本剤における治療時にも発現増加の可能性が考えられる。</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>製造販売後における薬剤性過敏症症候群を含む重篤な過敏症の発現割合、好発時期、リスク因子等をより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"> <li>• 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における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及び患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>			
肝機能障害（特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合）			
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>未治療の HIV-1 感染患者及び抗 HIV 薬による治療経験がありかつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象とした海外臨床試験に組み入れられた HBV 又は HCV 重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇（グレード 3 以上の ALT 又は AST 上昇）が対照薬群と比較して本剤群で多く認められた。</p>			
	本剤群 (n=139)	ラルテグラビル群 (n=107)	エファビレンツ／テノホビル/ エムトリシタビン群(n=30)
ALT	11 (7.9%)	4 (3.7%)	0 (0%)
AST	9 (6.5%)	2 (1.9%)	2 (6.7%)

	<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>製造販売後における肝機能障害の発現割合、好発時期、リスク因子等をより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"> <li>● 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患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>免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>インテグラーゼ阻害剤による急速な HIV-1 RNA の減少と CD4 陽性細胞数の早期の回復により IRIS が発現する可能性がある。</p> <p>海外臨床試験において、本剤群で IRIS の発現が認められている（1%未満）。</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>製造販売後における IRIS の発現割合、好発時期、リスク因子等をより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"> <li>● 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における IRIS に関する情報を医療従事者及び患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>

重要な潜在的リスク	
筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床試験で特段の懸念は認められていないが、抗 HIV 薬による治療経験のない患者、及び抗 HIV 薬による治療経験がありかつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象とした海外臨床試験において、対照薬群（ラルテグラビル）と同程度に筋関連事象の発現が認められており、グレード3～4のクレアチニンホスホキナーゼ（CPK）上昇も認められている。</p> <p>類薬のラルテグラビルにおいては、重大な副作用として横紋筋融解症及びミオパチーが報告されている。</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>製造販売後における筋関連事象の発現割合、好発時期、リスク因子等をより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"> <li>● 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における筋関連事象に関する情報を医療従事者及び患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>
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>本剤の腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 等のトランスポーターの阻害作用を介した相互作用に起因して、治療域が狭い薬物（催不整脈作用を持つピルシカイニド等）の血中濃度に影響を与える可能性があり、重篤な有害事象を発現させる可能性がある。</p> <p>本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、本剤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. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 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> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本邦における使用実態下の腎排泄に関わる OCT2 及び/又は MATEs のトランスポーターを介した相互作用による副作用の発現割合、好発時期、リスク因子、相互作用関連情報等をより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"> <li>• 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 添付文書の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における腎排泄に関わる OCT2 及び/又は MATEs 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及び患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>重要な不足情報</p>	
<p>日本人 HIV 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> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>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>	



長期使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>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。</p> <p>抗 HIV 療法における副作用は、リポジストロフィー等、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：</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>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】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>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、授乳婦	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では妊婦及び授乳婦は除外されているため、情報が限られている。</p> <p>また、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、授乳婦に本剤が使用される可能性はある。</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>使用成績調査及び自発報告で入手した妊婦への投与症例について、妊婦使用症例調査票を用いて母親の情報、薬剤の使用状況、妊娠転帰、新生児の情報等を収集する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査及び自発報告で収集した妊婦、授乳婦に関する情報を、より詳細に把握するため。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て情報収集を行う。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化計画として、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」の項に記載して注意喚起する。</li></ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、妊婦、産婦、授乳婦への適正な使用に関する理解を促すため。</p>
---

## 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 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 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。

## 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・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）																																	
追加の医薬品安全性監視活動																																	
使用成績調査																																	
<p><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：薬剤性過敏症症候群、肝機能障害（特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合）、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</li> <li>重要な潜在的なリスク：筋関連事象（横紋筋融解症及びミオパチー）、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 感染症患者における安全性、長期使用、妊婦、授乳婦</li> </ol> <p><b>【目的】</b></p> <p>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></p> <p>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年の 2 年前の 3 月末まで登録された全症例の使用成績調査を、再審査期間満了まで実施する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">再審査期間（年）</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">使用成績調査</td> <td colspan="9" style="text-align: center;">登録期間</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10" style="text-align: center;">調査期間</td> </tr> </table> <p>調査予定症例数：収集可能な全症例</p> <p>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> <p>日本人の HIV 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。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時 安全情報について包括的な検討を行うため。</li> <li>中間集計解析時（DTG として 500 例の収集を完了した時点） 投与開始後少なくとも 48 週間の投与状況を評価可能な症例の調査票データが 500 例分収集された時点で、早期に医療機関等に安全性情報を提供する目的で、日本人 HIV 感染症患者における本剤の安全性及び有効性に関する中間評価を行い、評価検討を行うため。</li> <li>調査終了時（登録症例の収集を完了した時点）</li> </ul>	再審査期間（年）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	使用成績調査	登録期間										調査期間										
再審査期間（年）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																							
使用成績調査	登録期間																																
	調査期間																																

<p>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。</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、以下の内容を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"><li>• 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。</li><li>• 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。</li><li>• 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。</li></ul>
--

### 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：

1. 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。

## 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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
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	終了	作成済み（平成26年12月提出）
使用成績調査	DTGとして500例 ／収集可能な全症例	安全性定期報告時 中間集計解析時 調査終了時	実施中	中間報告書： 販売開始から5年目 最終報告書： 再審査期間満了の5ヵ月前

### 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	DTGとして500例 ／収集可能な全症例	安全性定期報告時 中間集計解析時 調査終了時	実施中	中間報告書： 販売開始から5年目 最終報告書： 再審査期間満了の5ヵ月前



### 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	終了