

テビケイ錠50mgに係る
医薬品リスク管理計画書

ヴィーブヘルスケア株式会社

(別紙様式2)

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
提出年月日		令和6年7月18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】
薬剤性過敏症症候群	神経管閉鎖障害	日本人HIV感染症患者における安全性
肝機能障害、黄疸	筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）	長期使用
免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）	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	妊婦、授乳婦
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	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）	

↓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 of 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 of 医薬品安全性監視活動
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
一般使用成績調査

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

↓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 of 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 of リスク最小化活動
なし

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヴィーブヘルスケア株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014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	2013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		
含量及び剤形	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	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。 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。 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。 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。		
効能又は効果	HIV感染症		
承認条件	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。 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。 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。
備 考	

変更履歴
前回提出日 <u>令和4年12月12日</u>
変更内容の概要： 1. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1.安全性検討事項」の重要な潜在的リスク「<u>神経管閉鎖障害</u>」の臨床研究成績を更新した。 2. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1.安全性検討事項」の重要な不足情報「<u>妊婦、授乳婦</u>」の神経管閉鎖障害に関する記載を整備した。
変更理由： 1. <u>Tsepamo研究の最新の結果が得られたことから、その結果を反映させた。また、現在進行中の臨床試験（DOLOMITE NEAT ID試験）があることから、その旨も反映させた。</u> 2. <u>Tsepamo研究の最新の結果が得られたため。</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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 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。
	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。
	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計画として、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 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。
肝機能障害、黄疸	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の製造販売後において、重篤な肝機能障害、黄疸等の肝関連事象が報告されている。 また、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。			
	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%)
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】 製造販売後における肝機能障害、黄疸の発現割合、好発時期、リスク因子等をより詳細に把握するため。			
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、以下を実施する。 1. 電子添文の「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」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後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。			
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： 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。 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）。			
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。 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計画として、以下を実施する。 1. 電子添文の「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。 【選択理由】 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。
重要な潜在的リスク	
神経管閉鎖障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： <u>ボツワナで実施された海外観察研究（Tsepamo研究）の最新の結果（データカットオフ：2022年3月）では、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における無脳症や二分脊椎等の神経管閉鎖障害は9,460例中10例でみられ、その発現率は0.11%（95%信頼区間（CI）：0.06, 0.19）であったのに対し、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では0.11%（23,664例中25例、95% CI：0.07, 0.16）、HIV陰性の妊婦から生まれた児では0.07%（170,723例中108例、95% CI：0.05, 0.08）であり、群間で統計的に有意な差はみられなかった（Zash R, et al.: International AIDS Conference 2022. Poster PELBB02）。</u> <u>海外の抗HIV薬治療下妊娠症例登録制度、既に実施済みの臨床試験並びに非臨床での生殖発生毒性試験からも、DTGの神経管閉鎖障害の懸念は示唆されていない。なお、HIV陽性の妊婦におけるDTGの安全性及び有効性の検討を目的に出生アウトカムを評価するDOLOMITE NEAT ID試験が現在進行中である（Study to Define Safety and Effectiveness of Dolutegravir (DTG) Use in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Pregnant Women - Full Text View - ClinicalTrials.gov）。</u> 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 of 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】 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。 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、以下を実施する。 1. 電子添文の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項への記載 【選択理由】 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。
筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 ● 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。 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計画として、以下を実施する。

	1. 電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 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。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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。 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. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 (4) : 389-396）。
	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。
	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計画として、以下を実施する。 1. 電子添文の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 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。
重要な不足情報	

日本人HIV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）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。
	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。
	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	
	重要な不足情報とした理由： 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。 抗HIV療法における副作用には、リボジストロフィー等、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、授乳婦	
	重要な不足情報とした理由： 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。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。
	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 一般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。 【選択理由】 一般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。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「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。 【選択理由】 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。

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： 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： 使用実態下における有効性の検討を目的とし、一般使用成績調査（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： 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： 一般使用成績調査において、HRD共同調査^{注)}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：薬剤性過敏症症候群、肝機能障害、黄疸、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） - 重要な潜在的リスク：神経管閉鎖障害、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 - 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 【目的】 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。 【実施計画案】 実施期間：販売開始日より調査を開始し、HRD共同調査^{注)}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一般使用成績調査を、再審査期間満了まで実施する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>再審査期間 (年)</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">一般使用成績 調査</td> <td colspan="8">登録期間</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">調査期間</td> </tr> </tbody> </table> 調査予定症例数：収集可能な全症例 実施方法：HRD共同調査^{注)}に参加し、全例調査を実施する。 【実施計画の根拠】 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。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ● 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。											再審査期間 (年)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	一般使用成績 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																																
一般使用成績 調査	登録期間																																									
	調査期間																																									

	● 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。 ● 調査終了時（登録症例の収集を完了した時点） 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

一般使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項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

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	終了	作成済み （平成26年12月提出）
一般使用成績調査	DTGとして500例／収集可能な全症例	安全性定期報告時 中間報告解析時 調査終了時	実施中	中間報告書：作成済み（平成30年4月に提出） 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
一般使用成績調査	DTGとして500例／収集可能な全症例	安全性定期報告時 中間報告解析時 調査終了時	実施中	中間報告書：作成済み（平成30年4月に提出） 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		
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	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：販売開始から8ヵ月以内 報告の予定時期：販売開始から8ヵ月以内	終了