

トリーメク配合錠に係る 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)

トリーメク配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トリーメク配合錠	有効成分	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン
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
過敏症	腎排泄に関わるOCT2及び	長期使用
肝機能障害、黄疸	MATE1のトランスポーターを介した相互作用	妊婦への投与
免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)	核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) への長期曝露による	
膵炎	発がん性	
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)	虚血を伴う心臓事象	
重篤な血液障害	体脂肪の再分布／蓄積	
ニューロパチー、錯乱状態、痙攣		
心不全		
筋関連事象 (横紋筋融解症、ミオパチー等)		
重篤な皮膚障害		
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
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

↓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
過敏症を注意するカード (患者カード) の作成及び配布

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(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	2015年3月16日	薬効分類	87625
再審査期間	2024年3月23日まで	承認番号	22700AMX00630000
国際誕生日	2014年8月22日		
販売名	トリーメク配合錠		
有効成分	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン		
含量及び剤形	1錠中にドルテグラビルナトリウム52.6 mg（ドルテグラビルとして50 mg）、アバカビル硫酸塩702 mg（アバカビルとして600 mg）、ラミブジン300 mg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50 mg、アバカビルとして600 mg及びラミブジンとして300 mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。		
効能又は効果	HIV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. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。 3. 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。 4. 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。 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。
備 考	

変更履歴
前回提出日 令和4年12月12日
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>妊婦への投与</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： 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。 未治療のHIV-1感染患者を対象としたDTGの海外臨床試験において、DTG群で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。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、DTG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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。
過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるアバカビル（ABC）の特定されたリスクであることから設定した。ABCによる過敏症反応はHLA-B*5701対立遺伝子の有無と関連しているとされている（Mallal S, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 358 (6) : 568-579）が、この対立遺伝子を有していなくても、ABCによる過敏症反応が発現

	する可能性は否定できない。過敏症反応と診断された場合には、ABCを直ちに中止すべきである。ABCの再投与により、より重度の症状が数時間以内に発現し、生命を脅かす低血圧や死亡に至ることもある。 DTGとABC/ラミブジン（3TC）配合剤の併用投与又は対照薬が投与された被験者のうち、少数例において過敏症反応（過敏症、薬物過敏症及びアナフィラキシー反応）が報告され、その報告率は臨床試験間及び治療群間でほぼ同程度であった。ING114467試験、ING114915試験、ING113086試験、ING112276試験を併合したDTG+ABC/3TC併用投与群では679例中4件の過敏症反応が認められた。 後期第Ⅱ相試験から第Ⅲb相試験までを通じて、抗HIV療法（antiretroviral therapy:ART）治療未経験でHLA-B*5701対立遺伝子検査陰性の被験者のうち、ABCに対する過敏症反応の疑いがみられた症例はDTG+ABC/3TC併用投与群全体で1%未満であった。
	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】 製造販売後における過敏症の発現割合、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活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「警告」「禁忌」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布 【選択理由】 臨床試験における過敏症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： 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。国内外の製造販売後において、DTG製剤によると考えられる重篤な肝機能

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DTGの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DTG群で多く認められた。			
	DTG群 (n=139)	ラルテグラビル (RAL) 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%)
ABCを投与した非臨床試験で、マウス、ラット及びサルで肝細胞肥大、マウスで単細胞壊死がみられ、これらの所見は動物種に応じてコレステロール、トリグリセリド、総蛋白、胆汁酸及びALTの上昇（又はいずれか）を伴っていた。			
また、ING113086試験においてDTG+ABC/3TC群の2/169例（1.2%）で基準値上限の3倍を超えるALTと基準値上限の2倍を超える総ビリルビン及び基準値上限の2倍を超えないALP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。			
2. 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「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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： 本配合剤の有効成分であるDTG、ABC及び3TCの特定されたリスクであることから設定した。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。DTGの海外臨床試験で、DTG群にIRISが発現が認められている（1%未満）。DTG+ABC/3TC配合剤が投与された海外臨床試験（ING114467試験、ING114915試験、ING113086試験、ING111762試験）で、少数ではあるが明確なIRIS事象の発現例又はその可能性を否定できない例が認められている。 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活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。
肺炎	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるABC及び3TCの特定されたリスクであることから設定した。肺炎はABC、3TC、スタブジン（d4T）、ジダノシン（ddI）を含むいくつかのHIV治療薬により発現する副作用である。胆石、アルコールの過剰摂取、感染症によっても起きる可能性があり、HIV感染自体が肺炎の原因になるといういくつかのエビデンスもあるが、ザイアジェン、エピビル、エプジコムの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定した。海外臨床試験では、ING114915試験において、DTG+ABC/3TC群で1例/679例（<1%）の肺炎が有害事象として認められた。ARTを投与された経験のある

	患者を対象としたING111762試験においては、DTG群で3例の腭炎が報告されている（DTG:3例/3574例（<1%））。また、本剤の成分の一つであるABCを有効成分とするザイアジェンにおいては、本邦の製造販売後調査（再審査終了時）で急性腭炎3件/643例（0.47%）、再発性腭炎1件/643例（0.16%）がみられている。3TCを有効成分とするエピビルでは、腭炎7件/3211例（0.22%）、急性腭炎4件/3211例（0.12%）、再発性腭炎1件/3211例（0.03%）がみられている。ABC/3TCを有効成分とするエプジコムにおいては、急性腭炎2件/624例（0.32%）がみられている。
	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】 製造販売後における腭炎の発現割合、好発時期、リスク因子等を正確に把握するため。
	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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 腭炎に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
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）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるABC及び3TCの特定されたリスクであることから設定した。乳酸アシドーシスは、通常肝腫大や脂肪肝と関連し、ヌクレオシドアナログの使用に関連して報告されている。ddIでの発現頻度が最も高く、ABCでの発現頻度は最も少ないと1239人の患者を対象とした長期の疫学試験で報告されている（Moyle G, Datta D, Mandalia S, et al. : Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. AIDS. 2002 ; 16 (10) : 1341-1349）。 Lonerganらの研究によると、ヌクレオシドアナログの2剤併用による症候性高乳酸血症の発生率は以下の通りである。d4T/3TC = 16.9/1000人年; d4T/ABC =

40/1000人年; ZDV/3TC = 3.0/1000人年 (Lonergan JT, Halvir D, Barber E, Mathews WC. Incidence of symptomatic hyperlactataemia in HIV-infected adults on NRTIs. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle WA, USA. 24 to 28 Feb, 2002)

乳酸アシドーシスの死亡率は高く、膵炎、肝不全、腎不全と関連している可能性がある。早期の症状（症候性高乳酸血症）は、消化器系の症状（嘔気、嘔吐、腹痛）、非特異的な倦怠感、食欲低下、体重低下、呼吸器の症状（早く深い呼吸）、神経系の症状（運動麻痺）を含み、診断可能であるが、症状の発現は突然でその後急速に進行する可能性がある。乳酸アシドーシスは一般的に数ヵ月の治療の後に発現する。

海外臨床試験（ING112276, ING113086, ING114467, ING114915）において、脂肪肝がDTG+ABC/3TC群で2例/679例（<1%）、RAL+ABC/3TC群で1例/164例（<1%）報告されている。

また、本邦におけるザイアジェンの製造販売後調査（再審査終了時）において、乳酸アシドーシスが1件/643例（0.16%）発現している。エピビルにおいては乳酸アシドーシスが16件/3211例（0.50%）発現している。

ザイアジェン、エピビル、エプジコムの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定する。

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）の発現割合、好発時期、リスク因子等を把握するため。

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、以下を実施する。
 1. 電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

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）に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重篤な血液障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分である3TCの特定されたリスクであることから設定した。本邦におけるエピビルの製造販売後調査（再審査終了時）で、赤芽球癆1件/3211例（0.03%）、貧血158件/3211例（4.92%）、再生不良性貧血1件/3211例（0.03%）、溶血性貧血3件/3211例（0.09%）、白血球減少症7件/3211例（0.22%）、好中球減少症5件/3211例（0.16%）、汎血球減少症20件/3211例（0.62%）、血小板減少症10件/3211例（0.31%）の発現がみられている。エプジコムにおいては鉄欠乏性貧血1件/624例（0.16%）、正色素性正球性貧血1件/624例（0.16%）、汎血球減少症1件/624例（0.16%）の発現がみられている。エピビル、エプジコムの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定する。
	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重篤な血液障害の発現割合、好発時期、リスク因子等を把握するため。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 重篤な血液障害に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
ニューロパチー、錯乱状態、痙攣	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分である3TCの特定されたリスクであることから設定した。本邦におけるエピビルの製造販売後調査（再審査終了時）において、ニューロパシー1件/3211例（0.03%）、末梢性ニューロパシー25件/3211例

	(0.78%)、多発ニューロパチー1件/3211例(0.03%)、痙攣3件/3211例(0.09%)の発現がみられている。エプジコムにおいては振戦1件/624例(0.16%)の発現がみられている。 エピビル、エプジコムの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定する。
	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ニューロパチー、錯乱状態、痙攣の発現割合、好発時期、リスク因子等を把握するため。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ニューロパチー、錯乱状態、痙攣に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分である3TCの特定されたリスクであることから設定した。本邦におけるエピビルの製造販売後調査（再審査終了時）において、心不全1件/3211例(0.03%)の発現がみられている。エプジコムにおいては心不全1件/624例(0.16%)の発現がみられている。 エピビル、エプジコムの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定する。
	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心不全の発現割合、好発時期、リスク因子等を把握するため。 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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 心不全に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供し、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）
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分である3TCの特定されたリスクであることから設定した。DTGについて、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DTGの海外臨床試験で、対照薬RAL群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。 また、DTGの類薬のRALでは、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。 エピビル、エプジコムの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定する。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の実薬品安全性監視活動 ● 追加の実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活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。
重篤な皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるABCの特定されたリスクであることから設定した。RAL投与時に重度で生命を脅かすおそれがある又は死に至る皮膚障害〔ステイーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等〕が報告されており、DTGを含むARTにおいてもこれらの皮膚障害は潜在的リスクになると考えられる。 併合解析したDTG+ABC/3TC群の少数の被験者において、発疹が報告された。第Ⅲ相及び第Ⅲb相臨床試験のうち、ING114467試験、ING113086試験及びING114915試験では、DTG+ABC/3TC群に認められた発疹の例数は対照薬群と比較して少なかったが、この差はING114467試験でDTG+ABC/3TC群とアトリプラ群を比較した場合に最も顕著であった〔DTG+ABC/3TC群29/414例（7%）及びアトリプラ群78/419例（19%）〕。 DTG+ABC/3TC群又はDTG投与群では、重度又は生命を脅かす発疹の重篤な有害事象（SJS、TEN、多形性紅斑（EM）等）は認められなかった。ART未経験集団において報告された発疹の大半はグレード1～2であり、グレード3の発疹が報告されたのはING114467試験のDTG+ABC/3TC群とアトリプラ群及びING113086試験のRAL+ABC/3TC群の各1例であった。 なお、ABCの市販後において、まれではあるがEM、SJS及びTENが報告されている。ザイアジェンの本邦の電子添文において重大な副作用としているため、本剤においても重大な副作用として注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクと設定する。
	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 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 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重篤な皮膚障害の発現割合、好発時期、リスク因子等をより詳細に把握するため。 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「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 重篤な皮膚障害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： 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。<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> 海外の抗HIV薬治療下妊娠症例登録制度、<u>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】 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。
	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。DTG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。 DTGの米国添付文書では、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、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 (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 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 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活動として、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及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）への長期曝露による発がん性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分であるABC及び3TCの潜在的リスクであることから設定した。ABCのがん原性試験において、ABCが遺伝毒性を示すという所見が認められた。ラット及びマウスにABCを2年間投与したところ、新生物の発現増加が認められた。両動物種とも雄の包皮線及び雌の陰核線において悪性腫瘍が発現し、ラットでは雄の甲状腺、雌の肝臓、膀胱、リンパ節及び皮下組織でも悪性腫瘍が発現した。 発がん性等の長期毒性リスクを評価するためには、長期間の追跡調査期間を設ける必要がある。本邦におけるABC及びABC/3TC配合剤の一般使用成績調査で使用実態下の長期使用症例を収集した結果、発がん性等のリスクは確認できなかった。ABCに関する長期臨床試験はこれまで実施されていないことから潜在的リスクに設定した。
	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 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 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長期使用症例を集積し、発がん性の有無等を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 発がん性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。
虚血を伴う心臓事象	
	重要な潜在的风险とした理由： 本配合剤の有効成分であるABCの潜在的风险であることから設定した。非臨床試験及び臨床試験のいずれからでもDTGとABC/3TCの併用投与による虚血性心疾患又は心血管疾患に対する影響に関するエビデンスは得られていない。 DTG+ABC/3TC群を併合した1,067名の被験者を数年にわたり追跡調査を行った結果、DTGとABC/3TCの併用投与を受けた被験者で、心筋梗塞又はその他の虚血性心臓事象が報告された被験者はいなかった。 しかし、2007年2月までに得られたD:A:Dコホートのデータを解析した結果、ABCの使用は心筋梗塞の発現率増加と相関することが示された（ABCを使用していない場合と比較した相対リスク（RR）1.90（95%CI：1.47～2.45）、$p=0.0001$）（D:A:D Study Group. : The Lancet. 2008 ; 371 (9622) : 1417-1426）。 ABCの海外臨床試験（WEUSKOP3283試験）で、ABCの曝露による心血管疾患の調整済みRRは1.11（95%CI：1.02～1.39）であった。2004年以前に前述のコホートに組み入れられた患者（心血管リスクがより高い患者）でのABCの曝露による急性心筋梗塞の推定RRは1.37（95%CI：1.03～1.82）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】 製造販売後における虚血を伴う心臓事象の発現割合、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活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「その他の副作用」「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 虚血を伴う心臓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。

体脂肪の再分布／蓄積	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。成人HIV感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験成績（ING114467、ING113086、ING114915、ING112276）においては、体脂肪の再分布／蓄積は発現していないが、国内外の製造販売後において体脂肪の再分布／蓄積に関連する事象が報告されている。
	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体脂肪の再分布／蓄積の発現状況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「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 体脂肪の再分布／蓄積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： DTG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）に基づく製造販売承認申請を行い、平成26年3月24日に承認されているが、日本人患者における安全性に関する情報は十分ではない。
	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】 本邦におけるDTGの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： DTGの海外臨床試験において、DTG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】 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	
	重要な不足情報とした理由： DTGの臨床試験では妊婦は除外されているため、情報が限られている。また、DTGの使用による母子感染の予防も考えられ、製造販売後に、妊婦に本剤が使用される可能性がある。 妊娠中のABCへの曝露は、非臨床データに基づくと、ABCの潜在的リスクと

	考えられる。ラットにおいて、母動物への毒性量である500 mg/kg/日以上を母体に投与した場合に限り、胚/胎児に対して毒性を示すことが認められた。この投与量はヒトへの治療量投与時の曝露量（AUCに基づく）の約28倍であるが、観察所見としては、胎児浮腫、変異・奇形、胚吸収、胎児体重減少、死産増加等がみられた。出生前及び出生後の発生への影響が認められなかった投与量は160 mg/kg/日であった。この投与量はヒトにおける曝露量の約9倍の曝露量に相当する。ウサギでは同様の所見は認められなかった。 ABCへの曝露は、妊娠レジストリーを介して監視している。抗レトロウイルス妊娠レジストリー（Antiretroviral Pregnancy Registry：APR）は抗レトロウイルス薬への出生前曝露による催奇形作用を監視するためのものであり、このAPRには、全先天異常について2倍以上のリスク増大を十分に検出できるだけの妊娠初期（第1期）におけるABCへの曝露データが蓄積されている。2013年のAPRによると、妊娠第1期及び妊娠第2期/第3期におけるABCへの曝露件数はそれぞれ880件及び1168件を数えているが、上記のようなリスク増大は検出されていない（Antiretroviral Pregnancy Registry, 2013）。 従って、妊婦へのDTG/ABC/3TC配合剤の投与を重要な不足情報に設定した。
	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】 収集した妊婦に関する情報を、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「慎重投与」「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、現在実施しているDTGの一般使用成績調査（HIV感染症患者に対する調査）において、本剤の使用症例についても収集し、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： 現在実施しているDTGの一般使用成績調査において、本剤の症例についてもHRD共同調査^{注)}方式に基づきDTGの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DTGの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】 1. 重要な特定されたリスク：薬剤性過敏症症候群、過敏症、肝機能障害、黄疸、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）、肺炎、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）、重篤な血液障害、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、重篤な皮膚障害 2. 重要な潜在的リスク：神経管閉鎖障害、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、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）への長期曝露による発がん性、虚血を伴う心臓事象、体脂肪の再分布／蓄積 3. 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、妊婦への投与 【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】 本剤を構成する3TC、ABCは既に10年間の再審査を終了し日本人HIV感染患者における安全性及び有効性の評価を終了している。DTGについては、3TC及びABCと同様にHRD共同調査^{注)}方式に基づき一般使用成績調査（全例調査）を実施中であり、本剤の使用症例についても、DTGの一般使用成績調査において情報を収集することで、DTGの安全性及び有効性に関する情報収集を行う。 以下にDTGの一般使用成績調査の実施計画の概要を示す。 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。

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									

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。
- 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。
- 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	
追加のリスク最小化活動	
過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布	
	安全性検討事項：過敏症 開始時期：本剤発売開始時 目的：本剤は配合剤であり、アバカビルを服用しているという認識が低い可能性がある。アバカビルによる過敏症に対して注意喚起する必要があるため、過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布を行う。

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27年11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
製造販売後臨床試験	12例	データロック (2016年3月) より12ヵ月後	終了	作成済み (平成28年11月に提出)

5. 3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動

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
過敏症を注意するカード （患者カード）の作成及び 配布	安全性定期報告時 製造販売後調査終了時	実施中