

再審査報告書

令和 8 年 1 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トリーメク配合錠
有 効 成 分 名	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
申 請 者 名	ヴィーブヘルスケア株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV 感染症
承 認 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 16 日
再 審 査 期 間	「デビケイ錠 50 mg」の残余期間（平成 27 年 3 月 16 日～令和 6 年 3 月 23 日）
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	<p>※：承認時に付された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（平成 29 年 4 月 21 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、いずれも満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トリーメク配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクの「肝機能障害（特に HBV¹⁾又は HCV²⁾重複感染患者の場合）」が「肝機能障害、黄疸」に変更され（平成 30 年 10 月、4.1 項参照）、重要な潜在的リスクとして「神経管閉鎖障害（以下、「NTD」）」（平成 30 年 10 月、6 項参照）、「体脂肪の再分布／蓄積」（令和元年 6 月、4.1 項参照）が新たに設定された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性過敏症候群 過敏症 肝機能障害、黄疸 免疫再構築炎症反応症候群（以下、「IRIS」） 膵炎 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 	<ul style="list-style-type: none"> NTD 腎排泄に関わる有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 及び多剤・毒性化合物排出（以下、「MATE」）1 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（以下、「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 	<ul style="list-style-type: none"> 日本人ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）感染症患者における安全性 長期使用 妊婦への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 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） 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査、表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	日本人 HIV 感染症患者における以下の事項を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の実施の必要性及び医薬品リスク管理計画改訂の可否を検討する。
安全性検討事項	薬剤性過敏症候群、過敏症、肝機能障害、黄疸、IRIS、膵炎、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、NTD、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

¹⁾ B 型肝炎ウイルス

²⁾ C 型肝炎ウイルス

	相互作用、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、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
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
調査方法	中央登録方式（全例調査方式）
対象患者	本剤が投与された患者
実施期間	平成 27 年 3 月～令和 6 年 3 月
目標症例数	HRD 共同調査*の対象施設において HRD 共同調査の規定に従い本剤を処方された全症例を対象とした。
観察期間	平成 27 年 3 月～令和 6 年 3 月
実施施設数	31 施設
収集症例数	870 例
安全性解析対象症例数	870 例
有効性解析対象症例数	861 例
備考	※：HIV 感染症治療薬の製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（204662 試験）	
目的	日本人健康成人に本剤 1 錠を単回経口投与したときのアバカビル（以下、「ABC」）、ドルテグラビル（以下、「DTG」）及びラミブジン（以下、「3TC」）の薬物動態を評価する。
試験デザイン	単回投与非盲検試験
対象患者	日本人健康成人
実施期間	平成 27 年 10 月～同年 11 月
用法・用量	本剤 1 錠を 8 時間の絶食後、約 240 mL の水とともに投与する
観察期間	本剤の投与日
予定症例数	12 例
評価項目	・薬物動態（本剤投与前～投与後 48 時間後） ・安全性
投与症例数	12 例
安全性解析対象症例数	12 例
有効性解析対象症例数	該当なし

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布の概要

過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布	
目的	本剤は配合剤であり、ABC を服用しているという認識が低い可能性がある。ABC 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。
安全性検討事項	過敏症
具体的な方法	ABC 過敏症について、患者用携帯カードを作成し、製品に封入する。また、初回納入施設及び前年度 ABC 製剤の納入がなく再納入された施設の医師・薬剤師には、ABC 製剤を服用する患者にカードを携帯させるよう説明する。
実施期間	平成 27 年 3 月 16 日～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

一般使用成績調査の安全性解析対象症例 870 例における副作用発現割合は 30.6%（266/870 例）

であり、承認時までの臨床試験³⁾における副作用発現割合 40.4% (274/679 例) を上回ることにはなかつた。発現した主な副作用は、悪心 40 例、血中クレアチニン増加 39 例、不眠症 22 例であった。

安全性検討事項のうち、一般使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。「肝機能障害、黄疸」については国内症例の集積を踏まえ、重要な特定されたリスクの「肝機能障害 (特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合)」から「肝機能障害、黄疸」への変更、及び添付文書の「重大な副作用」の項に追記を行い注意喚起済みである (「使用上の注意」の改訂について) (平成 30 年 9 月 18 日付け薬生安発 0918 第 2 号) に基づく対応)。その他の重要な特定されたリスクは、いずれも添付文書の重要な基本的注意又は重大な副作用として注意喚起しており、新たな懸念が生じる症例は認められなかつた。重要な潜在的リスクについては、「NRTI への長期曝露による発がん性」、「虚血を伴う心臓事象」に該当する重篤な副作用が認められたが、本剤との因果関係が明確な症例は認められなかつた。

なお、一般使用成績調査では関連する副作用は発現していないが、再審査期間中に国内外の体脂肪の再分布/蓄積に関連する事象が報告されたことを受け、重要な潜在的リスクに「体脂肪の再分布/蓄積」が設定された (令和元年 6 月)。

表 6 一般使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	870 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項*	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
薬剤性過敏症症候群	0	2 (0.2)
過敏症	3 (0.3)	1 (0.1)
肝機能障害、黄疸	6 (0.7)	42 (4.8)
IRIS	11 (1.3)	0
膵炎	0	0
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)	0	1 (0.1)
重篤な血液障害	3 (0.3)	3 (0.3)
ニューロパチー、錯乱状態、痙攣	1 (0.1)	0
心不全	3 (0.3)	0
筋関連事象 (横紋筋融解症、ミオパチー等)	0	2 (0.2)
重篤な皮膚障害	0	0
重要な潜在的リスク		
NTD	0	0
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	0	0
NRTI への長期曝露による発がん性	5 (0.6)	0
虚血を伴う心臓事象	3 (0.3)	0
体脂肪の再分布/蓄積	0	0

※：各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 26.1

重要な不足情報に関して、一般使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、「長期使用」⁴⁾及び「妊婦への投与」における安全性は表 7 のとおりであった。また、承認時の審査報告書⁵⁾にて製造

³⁾ 国内臨床試験は実施されていないため、海外臨床試験 (ING112276、ING113086、ING114467、ING114915 試験) の併合解析結果。

⁴⁾ 承認時までの海外臨床試験における最長投与期間である 2 年 (730 日) を超えた場合と定義している。

⁵⁾ 平成 27 年 2 月 10 日付け「トリーメク配合錠」審査報告書

販売後調査で収集することとされた、DTG ナトリウム投与時の背景治療別の安全性、肝炎ウイルス重複感染例における本剤の投与による有害事象、他剤との併用時の安全性については表 7 のとおりであった。

表 7 一般使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		870 例		
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)	副作用 発現件数
長期使用 (副作用発現時期 ^{※1})	180 日以内	861	142 (16.5)	230
	180 日超 365 日以内	807	26 (3.2)	55
	365 日超 730 日以内	771	31 (4.0)	75
	730 日超 1,095 日以内	687	17 (2.5)	58
	1,095 日超	604	24 (4.0)	85
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)	
妊婦への投与		1	0	
背景治療 (抗 HIV 薬処方歴)	なし	389	151 (38.8)	
	あり	455	109 (24.0)	
併用薬剤 (他剤との 併用時の安全性)	なし	321	46 (14.3)	
	あり	549	220 (40.1)	
	抗 HIV 薬	14	6 (42.9)	
	その他の抗ウイルス薬	67	42 (62.7)	
	その他 ^{※2}	540	216 (40.0)	

※1：副作用発現例数は初回発現を対象、副作用発現件数は各期間中の全副作用を計上している。

※2：抗不安剤、血圧降下剤、消炎鎮痛剤等の HIV 治療に直接関連のない薬剤

長期使用時の安全性

本剤の投与継続に伴い、期間内の副作用発現割合、副作用発現件数及び副作用の重篤性が高まる傾向は認められなかった。

妊婦への投与時の安全性

本剤が投与された妊婦症例 1 例に副作用は認められなかった。

背景治療別の安全性

抗 HIV 薬の処方歴のない患者の副作用発現割合が高く、原疾患の状況、抗 HIV 薬への順応等の患者背景が異なることも考えられたが、発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

他剤併用時の安全性

併用薬のない集団と比較して併用薬のある集団の副作用発現割合が高く、併用薬のある患者では健康状態が悪く、合併症や併用薬が影響する副作用が発現しやすい状況にあった可能性が考えられた。なお、併用薬ありの症例 2 例に心電図異常が認められたが、いずれも高齢者であり、本剤との強い因果関係を示す症例ではなかった。他剤を併用する患者における心電図異常については、その発現状況を引き続き注意深く監視する。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 製造販売後臨床試験（204662 試験）

204662 試験の安全性解析対象症例 12 例に、副作用は認められなかった。当該試験で得られた本剤の日本人における薬物動態の情報は、平成 29 年 6 月に添付文書の「薬物動態」の項に反映済みである。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 66 例 88 件、予測できない重篤な副作用は 171 例 238 件、予測できない非重篤な副作用は 299 例 406 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 8 件以上収集された副作用は表 8 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との因果関係が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	413	644	171	238	299	406
感染症および寄生虫症	91	124	54	66	44	58
血中 HIV-RNA 増加	26	26	11	11	15	15
帯状疱疹	8	8	2	2	6	6
高血圧	20	20	0	0	20	20
代謝および栄養障害	34	36	17	17	18	19
腎機能障害	19	19	19	19	0	0
脂質異常症	15	15	2	2	13	13
神経系障害	41	48	13	16	29	32
感覚鈍麻	9	9	0	0	9	9
神経系障害	9	9	0	0	9	9
心臓障害	27	36	22	29	6	7
心筋梗塞	8	8	8	8	0	0
血管障害	26	27	2	3	24	24
B 型肝炎	13	13	13	13	0	0
胃腸障害	44	49	13	13	33	36
胃腸障害	8	8	0	0	8	8
皮膚および皮下組織障害	23	25	1	1	22	24
紅斑	8	8	1	1	7	7
腎および尿路障害	32	36	25	27	9	9
梅毒	11	12	11	12	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	57	62	6	6	51	56
副作用	8	8	0	0	8	8
状態悪化	12	12	3	3	9	9
臨床検査	70	73	14	14	58	59
糖尿病	11	11	11	11	0	0

※：基本語別で総数 8 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 26.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

一般使用成績調査の有効性解析対象症例 861 例のうち、投与開始時かつ投与後のいずれかの時点で測定結果がある症例の血漿中 HIV-RNA コピー数の推移は表 9 のとおりであり、未治療症例

では投与3カ月後には HIV-RNA コピー数の低下、CD4 陽性リンパ球数の増加が認められ、その後も効果は継続した。承認時まで国内臨床試験は実施されていないため、HIV-RNA 量が 50 コピー/mL 未満の達成割合を主要評価項目とした海外臨床試験と比較した結果 (表 10)、承認時までの臨床試験の達成割合を下回る傾向は認められなかった。

表 9 本剤投与後の HIV-RNA コピー数及び CD4 陽性リンパ球数の推移

評価時期	HIV-RNA コピー数 (log コピー数/mL)				CD4 陽性リンパ球数 (/mm ³)			
	未治療症例		既治療症例		未治療症例		既治療症例	
	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数
0 カ月	4.6 ± 0.8	300	1.4 ± 0.4	367	329.7 ± 201.0	299	565.6 ± 240.7	363
3 カ月	1.4 ± 0.4	272	1.3 ± 0.2	279	487.9 ± 228.5	271	585.7 ± 271.7	276
6 カ月	1.4 ± 0.2	241	1.3 ± 0.2	263	494.4 ± 232.2	242	592.4 ± 248.4	258
12 カ月	1.4 ± 0.3	220	1.3 ± 0.3	249	564.2 ± 266.6	223	604.1 ± 268.5	249
18 カ月	1.4 ± 0.4	211	1.3 ± 0.2	251	612.2 ± 273.1	212	612.5 ± 269.0	249
24 カ月	1.4 ± 0.5	193	1.3 ± 0.3	215	625.5 ± 270.9	194	631.7 ± 265.7	211
36 カ月	1.4 ± 0.4	178	1.3 ± 0.2	206	647.6 ± 270.0	177	613.9 ± 246.8	202
48 カ月	1.3 ± 0.1	140	1.3 ± 0.1	171	677.0 ± 275.4	141	647.3 ± 315.6	169
60 カ月	1.3 ± 0.1	89	1.3 ± 0.1	107	658.2 ± 259.5	89	635.5 ± 335.5	107
72 カ月	1.3 ± 0.2	31	1.3 ± 0.2	62	661.1 ± 249.6	31	660.1 ± 261.0	61
84 カ月	1.3	1	1.3 ± 0.1	5	781.0	1	785.0 ± 179.5	5

表 10 本剤投与後の HIV-RNA 50 コピー/mL 未満達成割合

評価時期	達成割合 (%) (達成例数/評価例数)			
	未治療症例		既治療症例	
0 週	1.0 (3/300)		92.9 (341/367)	
48 週	92.7 (204/220)		97.6 (243/249)	
96 週	92.8 (179/193)		97.2 (209/215)	
144 週	96.1 (171/178)		94.2 (194/206)	
承認時までの臨床試験 (左から ING114467 試験、ING113086 試験、ING114915 試験、ING111762 試験※)				
評価時期	未治療症例		既治療症例	
48 週	87.9 (364/414)	85.8 (145/169)	89.9 (71/79)	70.9 (251/354)
96 週	80.2 (332/414)	74.0 (125/169)	82.3 (65/79)	
144 週	71.5 (296/414)			

※: ABC、3TC の用量は規定されていない。

また、承認時の審査報告書⁵⁾にて製造販売後調査で検討することとされた、投与前 HIV-RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数と有効性の関係、他剤 (抗 HIV 薬) 併用時の有効性については表 11 のとおりであり、いずれの条件においても条件別で本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 11 検討事項別の HIV-RNA 50 コピー/mL 未満達成割合

検討事項			達成割合 (%) (達成例数/評価例数)				
			0 週	48 週	96 週	144 週	
未治療	HIV-RNA 量 (コピー/mL)	100,000	以下	1.4 (3/218)	96.2 (153/159)	93.6 (131/140)	97.0 (130/134)
			超	0 (0/82)	83.6 (51/61)	90.6 (48/53)	93.2 (41/44)
	CD4 陽性リンパ球数 (/mm ³)	200	以下	0 (0/85)	88.4 (61/69)	87.5 (49/56)	97.9 (47/48)
			超	1.4 (3/218)	94.7 (142/150)	94.9 (130/137)	95.4 (123/129)
	併用薬		なし	1.7 (2/115)	93.8 (60/64)	98.2 (54/55)	96.2 (50/52)
			あり	0.5 (1/185)	92.3 (144/156)	90.6 (125/138)	96.0 (121/126)
既治療	HIV-RNA 量 (コピー/mL)	50,000	以下	93.4 (341/365)	97.6 (242/248)	97.7 (208/213)	94.6 (193/204)
			超	0 (0/2)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
	併用薬		なし	91.5 (119/130)	97.4 (75/77)	98.1 (51/52)	96.4 (54/56)
			あり	93.7 (222/237)	97.7 (168/172)	96.9 (158/163)	93.3 (140/150)

なお、薬剤耐性について、再審査期間中に自発報告、一般使用成績調査等により報告された、本剤の DTG、ABC 及び 3TC に対する薬剤耐性に該当する有害事象⁶⁾は 12 例であった。DTG の作用部位であるインテグラーゼの変異箇所⁷⁾の報告 1 例（変異箇所：148）、ABC に対する耐性報告 2 例（変異箇所未記載）、3TC に対する耐性報告 7 例（変異箇所：4 例が M184V、3 例は変異箇所未記載）、変異箇所が不明の報告 4 例が報告された。また、DTG ナトリウムの単味製剤であるテビケイ錠 50 mg では、再審査期間中に DTG に対する薬剤耐性に該当する有害事象として 21 例が報告されており、そのうち 7 例でインテグラーゼの変異箇所（R263K：2 例、140S 及び 148R：1 例、Q148H：1 例、66I：1 例、147G：1 例、G118R：1 例）が報告され、残りの 14 例は変異箇所不明であった。本剤及びテビケイ錠 50 mg における DTG に対する薬剤耐性について、インテグラーゼの変異発現箇所は 8 例で特定されたが、その変異箇所に特定の傾向は認められず、ABC 及び 3TC も含めて薬剤耐性が発現した症例では、詳細不明な症例を除き、適切に他剤に変更されていたことから、本剤の成分に対する耐性について、有効性に関する新たな対策措置は不要と判断した。

以上の検討から、本剤の使用実態下の有効性に現時点で特段の懸念はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 5 件、研究報告は 54 件であった（表 12）。措置報告①への対応として、国内においても医療従事者向けのレターを配布し（平成 30 年 5 月）、医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクとして NTD を追加した（平成 30 年 10 月）。また、措置報告①～③を踏まえ、使用上の注意の「妊婦」の項に注意喚起の改訂を行った（平成 30 年 10 月、令和元年 12 月、令和 3 年 5 月及び再審査申請後の令和 6 年 8 月）。

その他の情報については、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① ボツワナで実施された観察研究の予備的結果（NTD 発現率 0.94%）に端を発する、受胎時に DTG に曝露された妊婦から生まれた児の NTD のリスク（ボツワナ・英国・米国等、平成 30 年 5 月～平成 31 年 3 月） ② NTD に関する①の観察研究データの更新（NTD 発現率 0.30%）（ボツワナ、令和元年 6 月～同年 11 月） ③ NTD に関する①の観察研究データの更新（NTD 発現率 0.19%）（英国・EU・カナダ・米国、令和 2 年 8 月～令和 3 年 4 月） ④ 3TC の副作用の項に難聴を追加する改訂を行うべきとの提言（インド、平成 30 年 7 月） ⑤ 欧州添付文書に免疫再活性化症候群の例示として自己免疫性肝炎を追記する必要があるとの PRAC の勧告（英国、平成 30 年 8 月～同年 12 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① ABC の心血管疾患リスク（14 件、平成 27 年 12 月～令和 5 年 6 月） ② ABC 及び 3TC を含む抗レトロウイルス薬の心血管イベントリスク（平成 28 年 5 月） ③ DTG の有害事象のリスク要因（女性、高齢者）（平成 28 年 12 月） ④ 3TC と聴力低下の関連性（非臨床試験 7 件、臨床研究 9 件）（平成 29 年 3 月） ⑤ DTG と NTD の関連性（16 件、平成 30 年 6 月～令和 6 年 3 月） ⑥ 3TC の妊婦への投与による催奇形性リスク（平成 30 年 6 月）

⁶⁾ PT：薬物耐性、薬剤耐性、病原体耐性、ウイルス変異検出

	<ul style="list-style-type: none"> ⑦ 母体の HIV 及び ART に曝露された小児に対する ART の安全性・有効性 (2 件、平成 31 年 1 月、令和 3 年 10 月) ⑧ ART の臨床転帰の予測を目的とした研究 (令和元年 7 月) ⑨ 出生前 DTG 曝露を受けた乳児の母体の人口統計学的特性、妊娠及び新生児転帰 (3 件、令和 2 年 6 月～令和 4 年 4 月) ⑩ 抗レトロウイルス薬を服用している、HIV 陽性妊婦の乳児での NTD 症例 (令和 2 年 7 月) ⑪ DTG 曝露後の NTD、死産又は 22 週前の流産のリスクの潜在的関連性 (令和 3 年 2 月) ⑫ ABC 及びテノホビルの心血管イベントリスク (2 件、令和 3 年 3 月、令和 3 年 6 月) ⑬ ART 曝露と心血管疾患リスクの関連性 (令和 3 年 10 月) ⑭ DTG (及び類薬) の胎児への影響に関する非臨床試験 (6 件、令和 3 年 12 月～令和 5 年 9 月) ⑮ DTG 及びテノホビルの併用時の体重増加・肥満 (令和 4 年 4 月) ⑯ 妊娠中 INSTI 曝露後の先天異常及び妊娠の転帰 (令和 5 年 7 月) ⑰ 本剤投与時の脂質プロファイル及び心血管イベント (令和 5 年 10 月)
--	---

EU：欧州連合、PRAC：欧州医薬品庁の医薬品安全性監視・リスク評価委員会、ART：抗レトロウイルス療法、INSTI：インテグラーゼ阻害剤（本剤中の成分としては DTG が該当する）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件については、以下の製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、いずれも満たされたものと判断した。

- 承認条件 (1)：医薬品リスク管理計画を策定し、それに基づく製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施された。
- 承認条件 (2)：添付文書及び追加のリスク最小化活動において過敏症の注意喚起を行っており、再審査期間中に添付文書の注意喚起内容の変更が必要な症例は認められなかった。
- 承認条件 (3)：本剤を投与される患者に対してインフォームドコンセントが徹底されるよう、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行い、また、本剤の一般使用成績調査の実施要綱で、副作用の内容等について十分な説明を行い治療に対する同意を得て本剤を使用することを規定した上で一般使用成績調査が実施された。
- 承認条件 (4)：海外の試験成績報告書が平成 28 年 4 月 13 日に厚生労働省に提出、確認された。
- 承認条件 (5)：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が適切に実施され、安全性定期報告時に本剤の使用実態等に関する情報を報告し、当該調査結果が再審査時に提出された。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	定義
薬剤性過敏症症候群	PT：薬物過敏症、過敏症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
過敏症	A) を満たす症例又は B) の 1～5 の 2 つ以上のグループの症状各 1 項目を満たし、除外基準に当てはまらない症例とした。 A) 過敏症、アナフィラキシー症状、アレルギー反応、薬剤アレルギー B) 1. 発疹 2. 発熱 3. 消化器症状：悪心・嘔吐・下痢・腹痛 4. 全身症状：昏睡・疲労・倦怠感・筋痛 (PT：筋肉痛)・関節痛・全身不調感 (PT：倦怠感)、神経系症状：頭痛 5. 呼吸器症状：呼吸困難・咽頭痛 (PT：口腔咽頭痛)・咳嗽・胸部 X 線異常 (主に浸潤影を呈し、限局する場合もある) 除外基準 ・過敏症様症状が出ているが、他の原因が強く考えられる場合 ・再投与されたが再発していない症例 ・アバカビル投与中に症状が消失した症例 ・アバカビルによる過敏症が疑われるが基準 B を満たしていない症例 (医師が診断名として過敏症として報告し、症状を報告していない場合は除外しない)
肝機能障害、黄疸	SOC：「肝胆道系障害」又は HLGT：「肝胆道系検査」に包含される PT なお、HBV 又は HCV 重複感染患者における発現状況も確認する。
IRIS	PT：免疫再構築炎症反応症候群、免疫再構築炎症反応症候群関連結核
膵炎	HLT：「急性および慢性膵炎」に包含される PT
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)	SMQ：「乳酸アシドーシス」(狭域)に包含される PT PT：脂肪肝、肝腫大
重篤な血液障害	SOC：「血液およびリンパ系障害」又は HLGT：「血液学的検査 (血液型検査を含む)」に包含される PT
ニューロパチー、錯乱状態、痙攣	HLGT：「末梢性ニューロパチー」に包含される PT PT：痙攣発作 SOC：「精神障害」のうち、PT：錯乱状態及びこれらに関連する事象
心不全	SMQ：「心不全」(狭域)に包含される PT
筋関連事象 (横紋筋融解症、ミオパチー等)	SMQ：「横紋筋融解症/ミオパチー」(狭域)に包含される PT PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加
重篤な皮膚障害	SMQ：「重症皮膚副作用」(狭域)に包含される PT
NTD	PT：神経管欠損
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	PT：薬物相互作用で OCT2 又は MATE1 に言及のある症例又は「臨床経過及びその他の記述情報」、「送信者の意見」、「報告者の意見」にて OCT2 又は MATE1 に言及のある症例のうち、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が発現している症例
NRTI への長期曝露による発がん性	SMQ：「血液学的悪性腫瘍」又は「非血液学的悪性腫瘍」(いずれも狭域)に包含される PT
虚血を伴う心臓事象	SMQ：「虚血性心疾患」(狭域)
体脂肪の再分布/蓄積	HLT：「リポジストロフィー」に包含される PT PT：脂肪再分布

各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位グループ語を HLGT、高位語を HLT、MedDRA/J version 26.1 器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。