

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	テビケイ錠 50 mg
有 効 成 分 名	ドルテグラビルナトリウム
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	<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"> 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 50 mg 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 50 mg を 1 日 2 回経口投与する。 <p>なお、12 歳以上及び体重 40 kg 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 50 mg を 1 日 1 回経口投与できる。</p>
承 認 年 月 日	平成 26 年 3 月 24 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	<ol style="list-style-type: none"> (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	

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。なお、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施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

テビケイ錠 50 mg（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」）」が新たに設定された（平成 30 年 10 月、6 項参照）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査が実施されている。

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 肝機能障害、黄疸 免疫再構築炎症反応症候群（以下、「IRIS」） 	<ul style="list-style-type: none"> NTD 筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） 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 	<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、授乳婦
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 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

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要否を検討する。
安全性検討事項	薬剤性過敏症候群、肝機能障害、黄疸、IRIS、NTD、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、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、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
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 26 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 26 年 3 月～令和 6 年 3 月
実施施設数	31 施設
収集症例数	1,975 例
安全性解析対象症例数	1,974 例

¹⁾ B 型肝炎ウイルス

²⁾ C 型肝炎ウイルス

有効性解析対象症例数	1,931 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

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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 1,974 例における副作用発現割合は 22.7% (449/1,974 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 33.1% (452/1,364 例) を上回ることはなかった。発現した主な副作用は、血中クレアチニン増加 85 例、肝機能異常 44 例、高尿酸血症 25 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 4 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」の項への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）。その他の検討事項については、本剤との因果関係が明確な症例はなく、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められないと判断した。

表 4 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	1,974 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	0
肝機能障害、黄疸	7 (0.4)	81 (4.1)
IRIS	11 (0.6)	0
重要な潜在的リスク		
NTD	0	0
筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）	1 (0.1)	2 (0.1)
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	1 (0.1)

※：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⁾、「妊婦／授乳婦」への投与における安全性は表 5 のとおりであった。また、承認時に製造販売後調査で検討することとされた他剤併用時の安全性は表 5 のとおりであった。なお、同様に製造販売後調査で検討することとされた小児症例に対する安全性については、再審査期間中に該当する症例

³⁾ 国内臨床試験は実施されていないため、ドルテグラビル 1 日 1 回投与を検討した海外臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467 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。

は認められなかった。

表 5 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		1,974 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	1,950	243 (12.5)	360
	180 日超 365 日以内	1,755	49 (2.8)	98
	365 日超 730 日以内	1,550	45 (2.9)	116
	730 日超 1,095 日以内	1,312	31 (2.4)	84
	1,095 日超	1,142	55 (4.8)	174
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)	
妊婦/授乳婦		3	1 (33.3)	
併用薬剤 (他剤との併用 時の安全性)	抗 HIV 薬	1,967	446 (22.7)	
	アバカビル硫酸塩 (以下、「ABC」) +ラミブジン (以下、「3TC」) ^{※2}	413	82 (19.9)	
	エムトリシタビン (以下、「FTC」) +テノホビル ジソプロキシルファ マル酸塩 (以下、「TDF」) ^{※2}	1,034	245 (23.7)	
	FTC+テノホビル アラフェナミド フマル酸塩 (以下、「TAF」) ^{※2}	1,246	309 (24.8)	
	その他 ^{※2}	80	13 (16.3)	
	その他の抗ウイルス薬	175	69 (39.4)	
	その他	1,157	367 (31.7)	

※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 ※2：重複あり

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、授乳婦への投与時の安全性

本剤が投与された妊婦 3 例及び産婦 2 例 (妊婦 2 例と重複) において認められた副作用は妊婦及び産婦症例の体重増加 1 例のみであった。なお、妊婦 1 例の出生児にシャント血流がわずかな心室中隔欠損が認められたが、転帰は自然閉鎖であった。

他剤併用時の安全性

その他の抗ウイルス薬及びその他の併用薬との併用集団では、抗 HIV 薬の併用集団と比較して副作用発現割合が高く、患者の健康状態が悪く副作用が発現しやすい状況にあった可能性、又は併用薬に関連する副作用が計上されたものと考えた。また、抗 HIV 薬として併用する各核酸系逆転写酵素阻害薬別で副作用発現割合及び発現した副作用の種類が大きく異なることはなかった。なお、本剤以外の抗 HIV 薬を併用した 2 例に心電図異常が認められたが、いずれも本剤以外の併用薬及び HIV 感染の影響が考えられる症例であり、本剤との強い因果関係を示唆する症例ではなかった。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特段の問題はないと判断した。

4.2. 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 91 例 106 件、予測できない重篤な副作用は 350 例 546 件、予測できない非重篤な副作用は 778 例 1,234 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 15 件以上収集された副作用は表 6 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、現時点で措置対応は不要と判断した。

表 6 「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	981	1,780	350	546	778	1,234
感染症および寄生虫症	140	230	102	135	55	95
梅毒	17	24	17	24	0	0
病原体耐性	16	16	14	14	2	2
代謝および栄養障害	129	165	33	38	106	127
糖尿病	14	15	14	15	0	0
脂質異常症	25	26	2	2	23	24
高コレステロール血症	16	16	0	0	16	16
高尿酸血症	25	28	1	1	24	27
精神障害	112	139	14	21	103	118
睡眠障害	31	31	0	0	31	31
神経系障害	107	142	39	45	79	97
傾眠	18	18	2	2	16	16
感覚鈍麻	18	19	0	0	18	19
神経系障害	23	23	1	1	22	22
血管障害	40	44	4	4	39	40
高血圧	28	28	0	0	28	28
胃腸障害	91	120	14	16	80	104
便秘	17	18	0	0	17	18
腹部膨満	27	28	0	0	27	28
皮膚および皮下組織障害	77	86	3	4	74	82
紅斑	15	15	2	2	13	13
脱毛症	15	15	0	0	15	15
腎および尿路障害	82	93	60	64	26	29
腎機能障害	49	49	49	49	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	191	217	29	35	167	182
倦怠感	66	68	2	2	64	66
発熱	28	28	7	7	21	21
臨床検査	215	251	30	33	190	218
低比重リポ蛋白増加	16	16	0	0	16	16
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	15	15	0	0	15	15
糸球体濾過率減少	20	20	1	1	19	19
血中 HIV-RNA 増加	28	28	16	16	12	12

※：基本語別で総数 15 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 1,931 例のうち、本剤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における血漿中 HIV-RNA コピー数の推移は表 7 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、96 週（24 カ月）超の長期投与時においても効果は継続した。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 8）においても、96 週超の長期投与時を含めて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ず、長期投与時にドルテグラビル（以下、「DTG」）耐性の誘導性が問題となることはない判断した。

表 7 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 ± 偏差標準	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	4.8 ± 0.9	572	1.5 ± 0.7	848	258.3 ± 210.3	572	547.8 ± 257.5	849
3 カ月	1.5 ± 0.4	488	1.4 ± 0.3	709	398.2 ± 248.3	487	554.0 ± 253.9	698
6 カ月	1.4 ± 0.4	408	1.4 ± 0.3	649	441.3 ± 261.1	409	575.7 ± 255.9	644
12 カ月	1.4 ± 0.3	386	1.4 ± 0.3	544	478.4 ± 264.7	386	591.1 ± 268.7	539
18 カ月	1.4 ± 0.3	351	1.3 ± 0.2	484	526.4 ± 283.9	350	600.6 ± 274.8	482
24 カ月	1.4 ± 0.3	351	1.3 ± 0.3	455	543.5 ± 309.4	350	605.4 ± 256.4	454
36 カ月	1.4 ± 0.3	292	1.3 ± 0.2	390	558.1 ± 268.2	290	627.3 ± 280.5	393
48 カ月	1.3 ± 0.3	257	1.3 ± 0.2	327	576.4 ± 264.2	256	622.3 ± 271.1	329
60 カ月	1.3 ± 0.3	188	1.3 ± 0.1	294	597.3 ± 271.6	188	622.7 ± 261.3	296
72 カ月	1.4 ± 0.4	95	1.3 ± 0.2	190	595.9 ± 296.2	95	612.4 ± 229.8	192
84 カ月	1.3 ± 0.1	46	1.3 ± 0.1	115	578.9 ± 240.1	46	623.7 ± 232.9	115
96 カ月	1.3 ± 0.0	7	1.3 ± 0.0	14	868.3 ± 695.3	7	624.6 ± 267.0	14

表 8 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	1.2 (7/572)		88.7 (752/848)	
48 週	89.1 (344/386)		95.0 (517/544)	
96 週	95.2 (334/351)		96.0 (437/455)	
144 週	94.5 (276/292)		96.4 (376/390)	
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)			

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、DTG に対する耐性発現及び交差耐性、他剤（抗 HIV 薬）併用時の有効性、腎機能障害者に対する有効性については表 9 のとおりであり、検討した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。なお、同様に製造販売後調査で検討することとされた小児症例に対する有効性については、再審査期間中に該当する症例は認められなかった。

⁵⁾ 平成 26 年 2 月 19 日付け「テビケイ錠 50 mg」審査報告書

表 9 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	2.1 (7/338)	94.7 (216/228)	96.4 (214/222)	96.0 (169/176)	
			超	0 (0/234)	81.0 (128/158)	93.0 (120/129)	92.2 (107/116)	
	CD4 陽性リン パ球数 (/mm ³)	200	以下	0.4 (1/257)	86.6 (149/172)	94.9 (150/158)	93.9 (123/131)	
			超	1.9 (6/314)	91.1 (194/213)	95.3 (183/192)	95.0 (153/161)	
	併用抗 HIV 薬	ABC+3TC		0 (0/67)	89.7 (26/29)	100 (24/24)	84.2 (16/19)	
		FTC+TDF		1.8 (5/273)	88.9 (177/199)	94.8 (181/191)	94.2 (162/172)	
		FTC+TAF		1.5 (7/472)	88.5 (308/348)	94.7 (306/323)	94.6 (264/279)	
		その他		0 (0/9)	40.0 (2/5)	100 (4/4)	100 (3/3)	
既治療	HIV-RNA 量 (コピー/mL)	50,000	以下	90.0 (752/836)	95.2 (511/537)	96.2 (430/447)	96.3 (369/383)	
			超	0 (0/12)	85.7 (6/7)	87.5 (7/8)	100 (7/7)	
	併用抗 HIV 薬	ABC+3TC		91.5 (172/188)	95.7 (89/93)	98.0 (49/50)	97.4 (38/39)	
		FTC+TDF		91.3 (464/508)	96.6 (345/357)	96.5 (299/310)	96.3 (259/269)	
		FTC+TAF		87.7 (450/513)	94.7 (342/361)	96.4 (348/361)	96.1 (317/330)	
		その他		91.2 (31/34)	95.7 (22/23)	96.3 (26/27)	90.0 (18/20)	
	インテグラーゼ阻害薬耐性*			なし	53.7 (793/1,476)	92.5 (876/947)	95.7 (782/817)	95.6 (654/684)
				あり	0 (0/8)	100 (6/6)	100 (6/6)	100 (5/5)
腎機能障害			なし	52.6 (671/1,276)	92.2 (770/835)	96.1 (712/741)	95.8 (592/618)	
			あり	64.4 (67/104)	93.1 (54/58)	91.5 (43/47)	92.7 (38/41)	

※：本剤投与開始日の前日又は当日に、前治療のインテグラーゼ阻害薬投与を中止している症例かつ、本剤の初回投与開始時の 1 日投与量が 50 mg より大きい症例を耐性ありとした。

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、DTG の薬剤耐性に該当する有害事象⁶⁾は 21 例 (DTG の作用部位であるインテグラーゼの変異箇所⁶⁾の報告 7 例 (変異箇所：R263K が 2 例、140S 及び 148R が 1 例、Q148H、66I、147G 並びに G118R 各 1 例)、変異箇所不明の耐性報告 14 例) であった。また、DTG ナトリウムを含む配合錠である トリーメク配合錠における DTG に対する薬剤耐性に該当する有害事象は 5 例 (インテグラーゼの変異箇所⁶⁾の報告 1 例 (変異箇所：148)、変異箇所不明⁷⁾の耐性報告 4 例) であった。本剤及び トリーメク配合錠における 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⁶⁾に一定の傾向は認められず、また、薬剤耐性が明らかに発現した症例では、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 31 件であった (表 10)。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

⁶⁾ PT：薬物耐性、薬剤耐性、病原体耐性、ウイルス変異検出

⁷⁾ アバカビル、ラミブジンに対する耐性の可能性を含む

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や製品回収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 10 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 承認された期間よりも長い有効期限が記載された海外流通製剤 1 ロットの回収（米国、令和 4 年 5 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 DTG の有害事象のリスク要因（女性、高齢者）（平成 28 年 12 月） ② DTG と NTD の関連性（非臨床試験 7 件、臨床研究 9 件）（16 件、平成 30 年 6 月～令和 6 年 3 月） ③ ART の臨床転帰の予測を目的とした研究（令和元年 7 月） ④ 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） ⑤ 抗レトロウイルス薬を服用している、HIV 陽性妊婦の乳児について報告された NTD 症例（令和 2 年 7 月） ⑥ 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） ⑦ DTG 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） ⑧ 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） ⑨ 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）

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（DTG も含む）

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)：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 (2)：海外の試験成績報告書が平成 27 年 10 月 13 日に厚生労働省に提出、確認された。
- 承認条件 (3)：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。

なお、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

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
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
NTD	PT：神経管欠損
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
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

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、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。 MedDRA/J version 26.1