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4年12月12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 MATE1のトランスポーターを介した相互作用	長期使用
肝機能障害、黄疸		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発がん性	
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）		
	虚血を伴う心臓事象	
	体脂肪の再分布／蓄積	
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		

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		
含量及び剤型	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	

変更の履歴
前回提出日： 令和 3 年 7 月 2 日
変更内容の概要： 1. 添付資料 1「一般使用成績調査実施計画書」の調査を行う事項に有害事象名を追記し、その他記載整備を行った。 2. 添付資料 1 の添付資料を最新の様式に更新した。 3. 最新の様式に更新した（軽微変更）。 4. 文書全体の「添付文書」を「電子添文」に修正した（軽微変更）。 5. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」「1.2.有効性に関する検討事項」、「2.医薬品安全性監視計画の概要」の記載を整備した（軽微変更）。
変更理由： 1. グローバル本社の有害事象の定義に新たに事象が追加されたため。 2, 3. 様式が更新されたため。 4, 5. 記載整備のため。

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。

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「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 の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。
膵炎	
	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。膵炎は 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 感染自体が膵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%）の膵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 例の膵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）で急性膵炎 3 件/643 例（0.47%）、再発性膵炎 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、膵炎 7 件/3211 例（0.22%）、急性膵炎 4 件/3211 例（0.12%）、再発性膵炎 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、急性膵炎 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膵炎の発現割合、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】 膵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%）、多発ニューロパシー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［スティーブンス・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。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な潜在的リスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">神経管閉鎖障害</td></tr>
<tr><td></td><td>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。
海外の観察研究（データカットオフ：2020年4月）において、無脳症や二分脊椎等の神経管閉鎖障害は、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3591例中7例（0.19%、95%信頼区間（CI）0.09-0.40）に報告されており、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19361例中21例（0.11%、95%CI 0.07-0.17）に報告されている。また、HIV陰性の妊婦から生まれた児では119630例中87例（0.07%、95%CI 0.06-0.09）に報告されている（Zash R, et al. : 23rd International AIDS Conference (Virtual).2020; Abstract OAXLB0102）。
海外の抗HIV薬治療下妊娠症例登録制度、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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
</table>

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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の有効成分である ABC の潜在的リスク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。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な不足情報</th></tr>
<tr><td colspan="2">日本人 HIV 感染症患者における安全性</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">長期使用</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
</table>

	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。 DTG の非臨床試験等に基づくと、DTG のリスクとして生殖発生毒性の懸念は示唆されていないが、海外で進行中の観察研究の予備的解析より神経管閉鎖障害の懸念が示唆されている（重要な潜在的リスク「神経管閉鎖障害」参照）。 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）、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 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

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">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</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">過敏症を注意するカード（患者カード）の作成及び配布</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
</table>

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