

# ドウベイト配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はヴィーブヘルスケア株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の目的で利用することはできません。

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

ドゥベイト配合錠に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

|        |               |      |                    |
|--------|---------------|------|--------------------|
| 販売名    | ドゥベイト配合錠      | 有効成分 | ドルテグラビルナトリウム/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          |      | 令和2年7月             |

| 1.1. 安全性検討事項   |     |  |     |
|--|-----|--|-----|
| 【重要な特定されたリスク】  | 頁   |  | 頁   |
| <a href="#">薬剤性過敏症症候群</a>                                      | 3   | <a href="#">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）</a>   | 6   |
| <a href="#">肝胆道系障害（薬物性肝障害（DILI）及びその他の臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ増加）</a> | 3   | <a href="#">筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）</a>           | 7   |
| <a href="#">免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</a>                             | 4   | <a href="#">ニューロパチー、錯乱状態、痙攣</a>                | 8   |
| <a href="#">重篤な血液障害</a>  | 5   | <a href="#">心不全</a>                            | 9   |
| <a href="#">膵炎</a>   | 6   |  |     |
| 【重要な潜在的リスク】  | 頁   | 【重要な不足情報】                                      | 頁   |
| <a href="#">重篤な発疹（DAIDS グレード3又は4）</a>                          | 9   | <a href="#">妊婦</a>                             | 12  |
| <a href="#">神経管閉鎖障害</a>  | 10  | <a href="#">長期使用</a>                           | 13  |
| <a href="#">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</a>          | 11  | <a href="#">日本人HIV感染症患者における安全性</a>             | 14  |
| <a href="#">体脂肪の再分布／蓄積</a>                                     | 11  |  |     |
| 1.2. 有効性に関する検討事項   |     |  |     |
| <a href="#">使用実態下における有効性</a>                                   | 15頁 | <a href="#">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）</a> | 15頁 |

↓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              |  | 頁  |
|-------------------------------|--|----|
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a> |  | 16 |
| <a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a> |  |    |
| <a href="#">市販直後調査</a>        |  | 16 |
| <a href="#">使用成績調査</a>        |  | 16 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要         |  | 頁  |
| <a href="#">使用成績調査</a>        |  | 18 |

↓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                 |  | 頁  |
|--------------------------------|--|----|
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a>    |  | 19 |
| <a href="#">追加のリスク最小化活動</a>    |  |    |
| <a href="#">市販直後調査における情報提供</a> |  | 19 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和2年 7月 21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂一丁目8番1号

氏名：ヴィーブヘルスケア株式会社

代表取締役社長 リ・サンムン 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要  |  |      |                  |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日  | 2020年1月14日   | 薬効分類 | 87625            |
| 再審査期間  | 6年1日   | 承認番号 | 30200AMX00001000 |
| 国際誕生日  | 2019年4月8日  |      |                  |
| 販売名    | ドウベイト配合錠   |      |                  |
| 有効成分   | ドルテグラビルナトリウム／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 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、ラミブジン 300mg を含有する。  |      |                  |
| 用法及び用量 | 通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びラミブジンとして300mg）を食事の有無に関わらず1日1回経口投与する。  |      |                  |
| 効能又は効果 | HIV感染症   |      |                  |
| 承認条件   | <ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>2. 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。</li><li>3. 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。</li><li>4. 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</li></ol> |      |                  |

|     |   |
|-----|---|
|     | 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2年1月22日 |  |
| 変更内容の概要：  | <ol style="list-style-type: none"> <li>「承認条件」にて、日本人を対象とした薬物動態試験に関する記載を削除。</li> <li>「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」「日本人における本剤の薬物動態」の項を削除。</li> <li>「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」「HIV 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（204862 試験：TANGO 試験）」の項を削除。</li> <li>「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」「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」にて、「HIV 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（204862 試験：TANGO 試験）」に関する記載を整備。</li> <li>「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」「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」「5.3. リスク最小化計画の一覧」にて、市販直後調査及び使用成績調査の実施状況を整備。</li> <li>「医薬品リスク管理計画の概要」「1.1. 安全性検討事項」にて、リスク最小化活動の内容及びその選択理由に関する記載を整備。</li> <li>代表取締役社長の氏名を変更した。</li> </ol> |
| 変更理由：     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1~4. 臨床試験成績が得られ、該当する承認条件が解除されたため。</li> <li>5. 市販直後調査及び使用成績調査それぞれを開始し、実施中であるため。</li> <li>6. 患者向医薬品ガイドによる情報提供の明記及び記載整備をしたため。</li> <li>7. 令和2年6月1日付で代表取締役社長が交代となったため。</li> </ol>   |

# 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                                      |   |
|  | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>DTG+ラミブジン（3TC）の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において過敏症反応に関連する有害事象の発現頻度は低く、DTG+3TC 群に 1%未満（4/716 例）、対照群（DTG+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）／エムトリシタビン（FTC）群）に 1%未満（1/717 例）に報告されたが、DTG+3TC 群に認められたグレード 3 の薬物過敏症の 1 例を除き、いずれもグレード 1 又は 2 であった。また、いずれも非重篤で、治験薬との関連性は否定され、治験薬の中止に至った事象はなかった。</p> |
|  | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動。</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li></ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における薬剤性過敏症症候群の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p>  |
|  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、<u>並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u></p> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>  |
| 肝胆道系障害（薬物性肝障害（DILI）及びその他の臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ増加） |   |
|  | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、肝胆道</p>   |

|                            |   |
|----------------------------|---|
|                            | <p>系障害 SOC に含まれる有害事象が DTG+3TC 群に 1% (9/716 例)、対照群 (DTG+TDF/FTC 群) に 2% (14/717 例) に報告された。9 例 (DTG+3TC 群：1 例、DTG+TDF/FTC 群：8 例) はグレード 3 であったが、その他はグレード 1 又は 2 であった。グレード 1 の 1 例 (有害事象名：肝毒性) は DTG との関連が疑われる DILI であると治験責任医師により評価された。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における肝胆道系障害の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p>  |
|                            | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」「9.1 合併症・既往歴等のある患者」「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における肝胆道系障害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。</p>  |
| <p>免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)</p> |   |
|                            | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) は、すべての抗レトロウイルス療法 (ART) において発現する可能性が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。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験 (204861 試験、205543 試験) において、IRIS 発現の可能性を否定できない症例が、DTG+3TC 群に 1%未満 (2/716 例)、対照群 (DTG+TDF/FTC 群) に 1%未満 (2/717 例) に報告された。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における IRIS の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p> |

|         |   |
|---------|---|
|         | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項、<u>並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u></p> <p><b>【選択理由】</b><br/> 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。</p>   |
| 重篤な血液障害 |   |
|         | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、血液学的検査の臨床検査値異常の発現頻度と程度は、DTG+3TC 群と対照群（DTG+TDF/FTC 群）で同様であった（ヘモグロビン（Grade 3 及び 4）：DTG+3TC 群：1%未満（2/716 例）、DTG+TDF/FTC 群：1%未満（1/717 例）；白血球（Grade 3 及び 4）：両群ともに 0 例；好中球（Grade 3 及び 4）：DTG+3TC 群：1%未満（4/716 例）、DTG+TDF/FTC 群：1%未満（3/717 例）；血小板（Grade 3 及び 4）：DTG+3TC 群：0 例、DTG+TDF/FTC 群：1%未満（1/717 例））。</p> <p>3TC を含有するエピビル錠、エプジコム配合錠及びトリーメク配合錠の本邦の添付文書において重大な副作用としているため、本配合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。</p> |
|         | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 製造販売後における重篤な血液障害の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p>  |
|         | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、<u>並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u></p> <p><b>【選択理由】</b><br/> 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確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>  |
| 脾炎      |   |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
|                                     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。膵炎は胆石、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、3TC を含有するエピビル錠、エプジコム配合錠及びトリメク配合錠の本邦の添付文書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。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、DTG+3TC 群に急性膵炎が 1 例（Grade 2、治験薬との関連なし）報告された（対照群（DTG+TDF/FTC 群）での報告なし）。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における膵炎の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」「8. 重要な基本的注意」「9.1 合併症・既往歴等のある患者」「9.7 小児等」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>膵炎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。</p> |
| <p>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）</p> |   |
|                                     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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ヶ月の治療の後に発現する。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）においては、DTG</p>   |



|                             |   |
|-----------------------------|---|
|                             | <p>+3TC 群及び対照群 (DTG+TDF/FTC 群) に乳酸アシドーシスは報告されなかった。<br/>3TC を含有するエピビル錠、エプジコム配合錠及びトリーメク配合錠の本邦の添付文書において重大な副作用としているため、本配合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。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 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）の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、<u>並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u></p> <p>【選択理由】</p> <p>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確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）</p> |   |
|                             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：<br/>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。<br/>また、DTG の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記載されている。<br/>ART 未治療患者、及び ART 既治療かつインテグラーゼ阻害剤未治療患者を対象とした DTG の海外臨床試験において、ART 未治療患者では、ラルテグラビル群と同程度に筋関連事象の発現が報告されており、グレード 3～4 のクレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加が観察されている。<br/>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験 (204861 試験、205543 試験) において、対照群 (DTG+TDF/FTC 群) に横紋筋融解症が 1 例 (Grade 3、治験薬との関連あり) 報告された (DTG+3TC 群での報告なし)。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p>  |

|                        |   |
|------------------------|---|
|                        | <p>1. 製造販売後における筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、<u>並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u></p> <p><b>【選択理由】</b><br/>筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）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。</p>  |
| <p>ニューロパチー、錯乱状態、痙攣</p> |   |
|                        | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、末梢性ニューロパチーが DTG+3TC 群に 1%未満（3/716 例）（対照群（DTG+TDF/FTC 群）では 0 例）、多発ニューロパチーが対照群（DTG+TDF/FTC 群）に 1%未満（1/717 例）（DTG+3TC 群では 0 例）、錯乱状態が DTG+3TC 群に 1%未満（1/716 例）、対照群（DTG+TDF/FTC 群）に 1%未満（1/717 例）、全身性强直性間代性発作が DTG+3TC 群に 1%未満（1/716 例）（対照群（DTG+TDF/FTC 群）では 0 例）、痙攣発作が対照群（DTG+TDF/FTC 群）に 1%未満（1/717 例）（DTG+3TC 群では 0 例）報告された。</p> <p>3TC を含有するエピビル錠、エプジコム配合錠及びトリーメク配合錠の本邦の添付文書において重大な副作用としているため、本配合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。</p> |
|                        | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 製造販売後におけるニューロパチー、錯乱状態、痙攣の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p>  |
|                        | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、<u>並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u></p> <p><b>【選択理由】</b></p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>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。</p>  |
| <p>心不全</p>                                   |  |
|  | <p>重要な特定されたリスクとした理由：<br/> 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。<br/> DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）においては、DTG+3TC 群及び対照群（DTG+TDF/FTC 群）に心不全は報告されなかった。<br/> 3TC を含有するエピビル錠、エプジコム配合錠及びトリーメク配合錠の本邦の添付文書において重大な副作用としているため、本配合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。</p>  |
|  | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b><br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> 1. 使用成績調査<br/> <b>【選択理由】</b><br/> 1. 製造販売後における心不全の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p>  |
|  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b><br/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。<br/> <b>【選択理由】</b><br/> 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。</p>   |
| <p style="text-align: center;">重要な潜在的リスク</p> |  |
| <p>重篤な発疹（DAIDS グレード3 又は 4）</p>               |  |
|  | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/> 重篤な発疹は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。<br/> DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、発疹に関連する有害事象は DTG+3TC 群に 4%（31/716 例）、対照群（DTG+TDF/FTC 群）に 6%（44/717 例）に報告された。いずれの事象もグレード 1 又は 2 であった。DTG+3TC 群の 31 例中 2 例、対照群（DTG+TDF/FTC 群）の 44 例中 7 例は治験薬との関連ありと考えられた。発疹に関連する事象により投与中止に至った症例はなかった。重</p> |

|                |  |
|----------------|--|
|                | <p>篤と判断される発疹は認められず、スティーブンス・ジョンソン症候群、好酸球増多や全身症状を伴う薬物反応、中毒性表皮壊死融解症又は多形紅斑は認められなかった。</p> <p>※DAIDS : Division of Acquire Immunodeficiency Syndrome</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における発疹の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項へ記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における発疹の発現状況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。</p>   |
| <p>神経管閉鎖障害</p> |  |
|                | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>海外の観察研究において、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 1683 例中 5 例（0.30%）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 14792 例中 15 例（0.10%）に報告されている（Zash, R., et al. : N Engl J Med, 381, 827-840 (2019)）。</p> <p>ただし、海外の抗 HIV 薬治療下の妊娠症例登録制度、臨床試験並びに非臨床での生殖発生毒性試験からは、DTG の神経管閉鎖障害の懸念は示唆されていない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 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。</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.5 妊婦」の項へ記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b><br/>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。</p>  |
| 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 |   |
|   | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>DTG とピルシカイニドを併用投与すると、OCT2 トランスポーターの阻害によりピルシカイニドの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化するおそれがある。</p> <p>DTG 含有製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。</p> <p>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;79:389-96）。</p> |
|   | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 製造販売後における相互作用による副作用の発現状況等を確認するため選択した。</p>  |
|   | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「10. 相互作用」及び「10.2 併用注意」の項へ記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b><br/>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。</p>   |
| 体脂肪の再分布／蓄積                              |   |
|   | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>体脂肪の再分布／蓄積は、すべての ART において発現する可能性があることから設</p>  |

|                |  |
|----------------|--|
|                | <p>定した。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、DTG+3TC 群に脂肪再分布が 1 例（Grade 1、治験薬との関連あり）報告された（対照群（DTG+TDF/FTC 群）での報告なし）。</p> <p>3TC 及び DTG の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。</p>  |
|                | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 製造販売後における体脂肪の再分布／蓄積の発現率、重症度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。</p>   |
|                | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項へ記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>体脂肪の再分布／蓄積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。</p>  |
| <p>重要な不足情報</p> |  |
| <p>妊婦</p>      |  |
|                | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤について妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）において、妊婦及び授乳婦は除外されており、試験中に妊娠した被験者は妊娠の転帰にかかわらず試験中止としたため、妊娠中の本剤使用に関する臨床情報は限られている。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験）において、3 例（DTG+3TC 群：1 例、対照群（DTG+TDF/FTC 群）：2 例）の被験者が試験中に妊娠した。各投与群の各 1 例の妊娠転帰は自然流産で、明らかな異常は認められなかった。他の 1 例（DTG+TDF/FTC 群）では人工中絶が行われたが、医学的な理由によるものではなかった。</p> <p>DTG+3TC の海外第 III 相臨床試験（205543 試験）において、1 例（DTG+3TC 群）の被験者が試験中に妊娠し、人工中絶が行われたが、明らかな先天異常は認められなかった。</p> <p>ドルテグラビルは、非臨床試験（ラット）で胎盤移行が認められている。ラミブジ</p> |

|      |  |
|------|--|
|      | <p>ンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。非臨床実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。</p> <p>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、海外の観察研究の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）。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> </ol> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」の項へ記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>妊婦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。</p> |
| 長期使用 |  |
|      | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>DTG + 3TC の海外第 III 相臨床試験（204861 試験、205543 試験）における DTG + 3TC で得られている安全データは 48 週までであり、長期使用時における安全データは限られている。ART 治療における副作用には、発現までに時間を要する事象がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期使用時の副作用等の発現状況を把握するため選択した。</li> </ol> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p><b>【選択理由】</b><br/>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ら検討する。</p> |
| 日本人 HIV 感染症患者における安全性  |   |
| <p>重要な不足情報とした理由：<br/>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。</p>  |   |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動。</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1. 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選択した。</p> |   |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b><br/>なし</p> <p><b>【選択理由】</b><br/>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。</p>  |   |



## 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：               | 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、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：               | 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：     | 使用成績調査において、HRD 共同調査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、本配合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：<br>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   |   |       |      |      |      |      |      |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |
| 市販直後調査  |   |       |      |      |      |      |      |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |
|   | 実施期間：販売開始から6ヵ月間<br>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内   |       |      |      |      |      |      |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |
| 使用成績調査  |   |       |      |      |      |      |      |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>重要な特定されたリスク：薬剤性過敏症症候群、肝胆道系障害（薬物性肝障害（DILI）及びその他の臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ増加）、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）、重篤な血液障害、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）、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全</li> <li>重要な潜在的リスク：重篤な発疹（DAIDS グレード3又は4）、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、体脂肪の再分布／蓄積</li> <li>重要な不足情報：妊婦、長期使用、日本人HIV感染症患者における安全性</li> </ol> <p><b>【目的】</b><br/>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。</p> <p><b>【実施計画案】</b><br/>実施期間：販売開始日より調査を開始し、HRD共同調査方式に基づき再審査期間満了の2年前の3月末（2024年3月末）までに登録された全症例の使用成績調査を実施する。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>再審査期間</th> <th>2020</th> <th>2021</th> <th>2022</th> <th>2023</th> <th>2024</th> <th>2025</th> <th>2026</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">使用成績調査</td> <td colspan="4">登録期間</td> <td colspan="3">調査期間</td> </tr> <tr> <td colspan="4">調査期間</td> <td colspan="3">登録期間</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">↑ドゥベイト配合錠<br/>販売開始</p> <p style="text-align: right;">↑再審査期間満了<br/>(2026年1月)</p> <p>調査予定症例数：収集可能な全症例</p> | 再審査期間 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 使用成績調査 | 登録期間 |  |  |  | 調査期間 |  |  | 調査期間 |  |  |  | 登録期間 |  |  |
| 再審査期間   | 2020  | 2021  | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |
| 使用成績調査  | 登録期間  |       |      |      | 調査期間 |      |      |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |
|   | 調査期間  |       |      |      | 登録期間 |      |      |      |      |        |      |  |  |  |      |  |  |      |  |  |  |      |  |  |

実施方法：HRD 共同調査に参加し、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。
- 再審査申請時  
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

|        |
|--------|
| 使用成績調査 |
|--------|

|                               |
|-------------------------------|
| 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の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：<br>添付文書による情報提供<br>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  |  |
| 市販直後調査における情報提供                                     |  |
|  | 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間<br>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |

## 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<br>／目標症例数 | 節目となる予定の<br>時期     | 実施状況 | 報告書の作成<br>予定日   |
| 市販直後調査   | 該当せず               | 販売開始から<br>6ヵ月後     | 実施中  | 販売開始から<br>8ヵ月以内 |
| 使用成績調査   | 収集可能な全症例           | 安全性定期報告時<br>再審査申請時 | 実施中  | 再審査申請時          |

### 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・<br>試験の名称   | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる予定の<br>時期     | 実施状況 | 報告書の作成<br>予定日             |
|---|--------------------|--------------------|------|---------------------------|
| 使用成績調査  | 収集可能な全症例           | 安全性定期報告時<br>再審査申請時 | 実施中  | 再審査申請時                    |
| HIV 感染症患者を対象<br>とした国際共同第Ⅲ相<br>臨床試験（日本人にお<br>ける本剤の薬物動態）<br>（204862 試験：TANGO<br>試験） | 5 例                | 安全性定期報告提<br>出時     | 終了   | 作成済み<br>（2020 年 4<br>月提出） |

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動                 |  |            |
|-----------------------------|--|------------|
| 添付文書による情報提供<br>患者向医薬品ガイドの作成 |  |            |
| 追加のリスク最小化活動                 |  |            |
| 追加のリスク最小化活動<br>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 ヶ月間<br>評価の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内<br>報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内 | <u>実施中</u> |