

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

# 使用上の注意改訂のお知らせ

2018年9月

製造販売元：

ヴィーブヘルスケア株式会社

プロモーション提携：

 シオノギ製薬

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**テビケイ<sup>®</sup>錠50mg**、**トリーメク<sup>®</sup>配合錠**の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

抗ウイルス化学療法剤

**テビケイ<sup>®</sup>錠50mg**

(一般名：ドルテグラビルナトリウム)

**トリーメク<sup>®</sup>配合錠**

(一般名：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)

## 1.改訂内容

項目	内容
重要な基本的注意 [一部改訂]	【薬生安通知】 国内外で集積された症例に基づき、「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」関連の記載を追記しました。それに伴い、これまでも「重要な基本的注意」にて注意喚起をしてきた肝機能検査実施に関する記載を一部改訂しました。
重大な副作用 [追記]	
その他の副作用 [追記]	【自主改訂】 国内外での集積状況に基づき、「その他の副作用」に以下の事象を追記しました。 ・不安（テビケイのみ） ・体重増加

## 2. 改訂内容及び改訂理由

### 2.1. 重要な基本的注意、重大な副作用：(薬生安通知)

改訂後 (下線部：改訂箇所)	改訂前
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>テビケイ</b></p> <p>(1)～(2) (略)</p> <p>(3) <u>肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。</u></p> <p><b>トリーメク</b></p> <p>(1)～(8) (略)</p> <p>(9) <u>肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投与によりトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。</u></p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>テビケイ</b></p> <p>(1)～(2) (略)</p> <p>(3) B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。</p> <p><b>トリーメク</b></p> <p>(1)～(8) (略)</p> <p>(9) B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投与によりトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。</p>
<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>テビケイ</b></p> <p>(1)<b>重大な副作用</b><sup>注1)</sup></p> <p>1) <u>薬剤性過敏症候群</u> (略)</p> <p>2) <u>肝機能障害 (1%未満)、黄疸 (1%未満) : AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p><small>注1) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。</small></p> <p><b>トリーメク</b></p> <p>(1)<b>重大な副作用</b><sup>注)</sup></p> <p>10) <u>肝機能障害 (1%未満)、黄疸 (頻度不明) : AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p><small>注) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績 (ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) に基づき記載した。</small></p>	<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>テビケイ</b></p> <p>(1)<b>重大な副作用</b><sup>注1)</sup></p> <p><u>薬剤性過敏症候群</u> (略)</p> <p><small>注1) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。</small></p> <p><b>トリーメク</b></p> <p>(1)<b>重大な副作用</b><sup>注)</sup></p> <p><small>注) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績 (ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) に基づき記載した。</small></p>

### <改訂理由>

2018年9月18日付の薬生安通知に基づき、使用上の注意を改訂しました。

国内外でこれら事象に関する症例が集積されたことから、「**重大な副作用**」に肝機能障害、黄疸に関連する記載を追記しました。また、これまでB型、C型肝炎ウイルス重複感染患者に対する定期的な肝機能検査の実施等に関する注意を「**重要な基本的注意**」にて注意喚起しておりましたが、上記副作用追記に関連し、同項の記載を一部改訂し、肝機能検査の定期的な実施等については、本剤投与患者全般への注意として注意喚起を行うこととしました。

なお、「**重大な副作用**」へ追記の「肝機能障害」、「黄疸」の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験 (テビケイ : ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467、トリーメク : ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) の成績に基づき、テビケイについては、「肝機能障害」、「黄疸」ともに1%未満、トリーメクについては、「肝機能障害」が1%未満、「黄疸」は頻度不明としました。

次頁に、国内で報告された症例の概要を示します。

【テビケイ錠 50 mg】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男・ 40代	HIV感染 (なし)	50mg 121日間	肝機能異常、倦怠感 投与前約9年 投与前約6年 投与前26日目 投与開始日 投与58日目 投与121日目 (投与中止日) 中止35日目	抗レトロウイルス薬治療歴なし。 エファビレンツとジドブジン・ラミブジンにて抗レトロウイルス薬治療を開始。 特発性血小板減少があった。 ジドブジン・ラミブジンからエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩へと変薬した。 特発性血小板減少は自然回復した。 ASTが22 IU/L、ALTが28 IU/L。 エファビレンツから本剤50mg/日に変薬。 本剤投与開始58日後、肝酵素上昇し (ASTが42 IU/L、ALTが82 IU/L)、肝機能異常を発現。 倦怠感があるが、業務多忙、睡眠不足等の生活要因も考えられた。食欲は旺盛。 ASTが884 IU/L、ALTが1,907 IU/Lまで上昇。 悪心、嘔吐、黄疸、リンパ管腫脹などはなく、症状は倦怠感以外なし。本剤投与中止し、エファビレンツに変薬。 ASTが20 IU/L、ALTが28 IU/Lに復した。

臨床検査値

検査項目名	施設 正常値	投与前 26日目	投与 16日目	投与 58日目	投与 107日目	投与 121日目 (中止日)	中止 7日目	中止 16日目	中止 35日目
ALT (IU/L)	10~42	28	19	82	936	1,907	1,275	271	28
AST (IU/L)	13~30	22	17	42	487	884	508	74	20
γ-GTP (IU/L)	13~64	42	29	12	33			171	110
D-Bil (mg/dL)	0~0.4					0.8	1.0		
T-Bil (mg/dL)	0.4~1.5	0.4	0.6	0.5	0.6	1.5	1.8	1.1	0.6
血糖 (mg/dL)	73~109	87	82	110	76			86	85
LDH (IU/L)	124~222	185	184	189	422	479	338	203	162
HBs 抗原						陰性			
HBs 抗体						陽性			
HCV 抗体						陰性			

併用薬：エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

2.2. その他の副作用：(自主改訂)

テビケイのみ

改訂後 (下線部：改訂箇所)					改訂前				
4. 副作用					4. 副作用				
(2) その他の副作用 <sup>注1)</sup>					(2) その他の副作用 <sup>注1)</sup>				
	2% 以上	1~2%未 満	1% 未満	頻度 不明 <sup>注2)</sup>		2% 以上	1~2% 未満	1%未 満	頻度 不明 <sup>注2)</sup>
略					略				
精神・ 神経系	頭痛、不眠 症、めまい、 異常な夢		うつ病、 <u>不 安</u>	自殺念慮、 自殺企図	精神・ 神経系	頭痛、不眠 症、めまい、 異常な夢		うつ病	自殺念慮、 自殺企図
<small>注1) 副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。</small>					<small>注1) 副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。</small>				
<small>注2) 略</small>					<small>注2) 略</small>				

<改訂理由>

国内外で本事象に関する症例が集積されたことから、「不安」を追記しました。

なお、頻度については、成人HIV感染症患者を対象としたテビケイの海外臨床試験 (ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467) の成績に基づき、「1%未満」と記載しました。

### 2.3. その他の副作用：(自主改訂)

改訂後 (下線部：改訂箇所)					改訂前				
<b>4. 副作用</b>					<b>4. 副作用</b>				
<b>テビケイ</b>					<b>テビケイ</b>				
<b>(2)その他の副作用<sup>注1)</sup></b>					<b>(2)その他の副作用<sup>注1)</sup></b>				
	2% 以上	1~2% 未満	1% 未満	頻度 不明 <sup>注2)</sup>		2% 以上	1~2% 未満	1% 未満	頻度 不明 <sup>注2)</sup>
略					略				
<b>臨床 検査</b>			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、 <u>体重増加</u>	CPK 上昇	<b>臨床 検査</b>			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇	CPK 上昇
<small>注1) 副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。</small>					<small>注1) 副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。</small>				
<small>注2) 略</small>					<small>注2) 略</small>				
<b>トリーメク</b>					<b>トリーメク</b>				
<b>(2)その他の副作用<sup>注)</sup></b>					<b>(2)その他の副作用<sup>注)</sup></b>				
	1%以上		1% 未満	頻度 不明		1%以上		1% 未満	頻度 不明
略					略				
<b>臨床 検査</b>			ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、 <u>体重増加</u>	略	<b>臨床 検査</b>			ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加	略
<small>注) 副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績(ING114467、ING113086、ING114915、ING112276)に基づき記載した。</small>					<small>注) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績(ING114467、ING113086、ING114915、ING112276)に基づき記載した。</small>				

#### <改訂理由>

国内外で本事象に関する症例が集積されたことから、「体重増加」を追記しました。

なお、頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験（テビケイ：ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467、トリーメク：ING114467、ING113086、ING114915、ING112276）の成績に基づき、「1%未満」と記載しました。

製造販売元：

**ヴィーブヘルスケア株式会社**  
〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

プロモーション提携：

 **シオノギ製薬**  
大阪市中央区道修町 3-1-8

D111R0057-D1809N  
HIV-G-2 (D1)

2018年9月作成